

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 novembre 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 00/71543 A1

(51) Classification internationale des brevets:  
C07D 473/16, 473/40, A61K 31/52, A61P 25/28

Jean-Luc [FR/FR]; 72, rue du Général de Gaulle, F-77181  
Courtry (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01335

(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Hoechst  
Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville  
Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international: 18 mai 2000 (18.05.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG,  
BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG,  
MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT,  
UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(30) Données relatives à la priorité:  
99/06456 21 mai 1999 (21.05.1999) FR

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):  
HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, Terrasse  
Bellini, F-92800 Puteaux (FR).

(72) Inventeur; et

Publié:

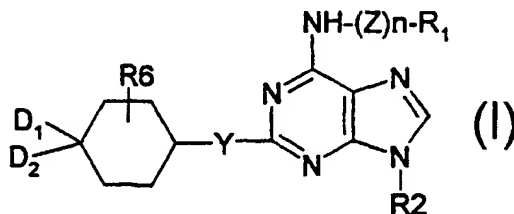
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement): HAESSLEIN,

— Avec rapport de recherche internationale.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PURINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING  
SAME

(54) Titre: DERIVES DE LA PURINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES  
LES CONTENANT



(57) Abstract: The invention concerns novel  
products of formula (I), wherein: Z represents  
-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -COO-, -CONH- or  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-; n represents 0 or 1; R<sub>1</sub> represents  
hydrogen, aryl, -CH<sub>2</sub>-aryl, -SO<sub>2</sub>-aryl, -CO-aryl,  
heterocyclic, -CH<sub>2</sub>- heterocyclic, alkyl and  
-SO<sub>2</sub>-alkyl; R<sub>2</sub> represents alkyl, cycloalkyl or  
heterocycle containing oxygen, sulphur or NR<sub>3</sub>;  
Y represents oxygen, sulphur or NR<sub>3</sub>; D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub>  
are either selected among hydrogen, hydroxyl,  
alkyl, alkoxy and NHR<sub>3</sub>, or form =O, or =N-OR<sub>4</sub>;  
R<sub>3</sub> represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl; R<sub>4</sub>  
represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl or aryl;  
R<sub>5</sub> represents hydrogen, alkyl, cycloalkyl or

-COOtBu; R<sub>6</sub> represents hydrogen, halogen, hydroxyl, alkyl, alkoxy or NHR<sub>3</sub>; said products being all in isomeric forms and their  
salts, as medicines.

(57) Abrégé: L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I), dans laquelle: Z représente -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -COO-,  
-CONH- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-, n représente 0 ou 1, R<sub>1</sub> représente hydrogène, aryle, -CH<sub>2</sub>-aryle, -SO<sub>2</sub>-aryle, -CO-aryle, hétérocyclique,  
-CH<sub>2</sub>-hétérocyclique, alkyle et -SO<sub>2</sub>-alkyle, R<sub>2</sub> représente alkyle, cycloalkyle ou hétérocycle renfermant oxygène, soufre ou NR<sub>3</sub>, Y  
représente oxygène, soufre ou NR<sub>3</sub>, D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> soit sont choisis parmi hydrogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy et NHR<sub>3</sub>, soit forment =O,  
ou =N-OR<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> représente hydrogène, alkyle ou cycloalkyle, R<sub>4</sub> représente hydrogène, alkyle, cycloalkyle ou aryle, R<sub>5</sub> représente  
hydrogène, alkyle, cycloalkyle ou -COOtBu, R<sub>6</sub> représente hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy ou NHR<sub>3</sub>, ces produits  
étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments.

WO 00/71543 A1



*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

DERIVES DE LA PURINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION,  
ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

5        La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la purine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de la purine.

10       L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés de la purine possédant des propriétés anti-prolifératives et notamment des dérivés de la purine dotés d'un effet inhibiteur vis-à-vis des protéines kinases cycline-dépendantes soit 'cdk' en abrégé que nous utiliserons dans la  
15 suite du texte.

      L'étude des mécanismes moléculaires qui contrôlent le cycle cellulaire a permis de mettre en évidence le rôle régulateur des cdk ainsi définies. Les cdk sont des protéines constituées d'au moins deux sous-unités, une sous-unité  
20 catalytique (dont cdc2 est le prototype) et une sous-unité régulatrice (cycline). On connaît ainsi un certain nombre de cdk. Les cdk forment donc des complexes protéiques dont chacun est impliqué dans une phase du cycle cellulaire.

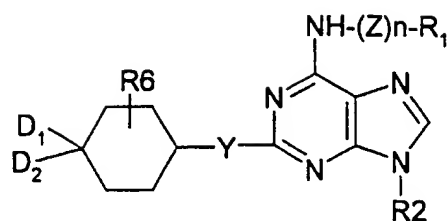
      De nombreux documents de la littérature décrivent  
25 l'existence et le rôle des cdk et à titre d'exemple, on peut citer notamment le document WO 97/20842.

      Plusieurs inhibiteurs de kinases ont été décrits comme la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée  
30 olomoucine.

      La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I):

2

5



(I)

dans laquelle :

- Z représente le radical divalent -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -COO-,  
 10 -CONH- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-,  
 n représente l'entier 0 ou 1,  
 R<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle,  
 -CH<sub>2</sub>-aryle, -SO<sub>2</sub>-aryle, -CO-aryle, hétérocyclique, -CH<sub>2</sub>-  
 hétérocyclique, alkyle et -SO<sub>2</sub>-alkyle,  
 15 R<sub>2</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant  
 au plus 10 atomes de carbone éventuellement substitué, un  
 radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique saturé ou  
 insaturé constitué au plus de 6 chaînons tels que l'un ou  
 plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, un  
 20 atome de soufre ou le radical NR<sub>3</sub>,  
 Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le  
 radical NR<sub>3</sub>,  
 D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis parmi  
 l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux  
 25 alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6  
 atomes de carbone et les radicaux NHR<sub>5</sub>, soit forment ensemble  
 le radical =O ou =N-OR<sub>4</sub>,  
 R<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
 cycloalkyle,  
 30 R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
 cycloalkyle ou aryle,  
 R<sub>5</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
 cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc),



- $R_6$  représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxyle, un radical alkyle, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical  $NHR_3$ ,
- 5 tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone  
tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),
- 10 tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, aryle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant
- 15 au plus 6 atomes de carbone, les radicaux  $-NHR_4$ ,  $-COR_4$ ,  $-COOR_4$  et  $-CONHR_4$  dans lesquels  $R_4$  a la signification indiquée ci-dessus et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide, tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs
- 20 radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitués par un radical CN ou par un radical  $COOR_4$  dans lequel  $R_4$  a la signification indiquée ci-dessus, tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, par un
- 25 radical  $-S$ -alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou par un radical aryle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,
- 30 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, 5 hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy 10 linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode,
- 15 - le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,
- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, 20 carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphtyle,
- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé ou insaturé constitué au plus de 6 chaînons interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, 25 identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre. On peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, 30 thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, triazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle; on peut citer

également des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényyle tel que 3-benzothiényyle, benzofuryyle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle ou purinyle. On peut citer tout particulièrement les radicaux thiényyle tel que 2-thiényyle et 3-thiényyle, furyyle tel que 2-furyyle, tétrahydrofuryyle, thiényyle, tétrahydrothienyle, pyrrolyle, pyrrolinyle et pyrrolidinyle.

10 Parmi les radicaux hétérocycliques saturés ou insaturés, on préfère les radicaux hétérocycliques insaturés.

- le terme fonction acide ou isostère d'acide désigne le radical carboxy libre, salifié ou estérifié, le radical tétrazolyle libre ou salifié, ou les radicaux :

15 -SO<sub>3</sub>H, -PO(OH)<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-NH-V, NH-SO<sub>2</sub>-NH-CO-V, -NH-CO-V, -NH-CO-NH-V, -NH-CO-NH-SO<sub>2</sub>-V, -SO<sub>2</sub>-NH-V, -SO<sub>2</sub>-NH-CO-V, -SO<sub>2</sub>-NH-CO-NH-V, -CO-NH-V, -CO-NH-OH, -CO-NH-SO<sub>2</sub>-V

dans lesquels V représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical phényle ou un radical thiazolyle, les radicaux alkyle, alkényle et phényle que représente V étant éventuellement substitués par les substituants indiqués ci-dessus pour les radicaux alkyle et aryle des produits de formule (I).

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

30 - parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la

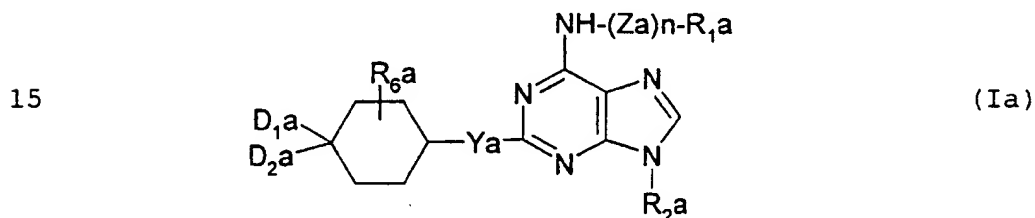
diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, 5 l'histidine, la N-méthylglucamine, - parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxy-carbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux alkyles pouvant 10 être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxy-méthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl- 15 aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, 20 acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide 25 propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie 30 dans son sens large comme l'isomérisie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes

conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisation, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisation géométrique ou isomérisation cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ia):



dans laquelle:

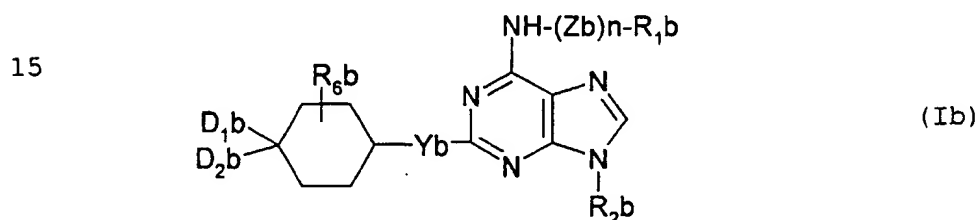
- 20 Za représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  ou  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_{3a}-$ ,  
 n représente l'entier 0 ou 1,  
 $\text{R}_{1a}$  est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle,  $-\text{CH}_2$ -phényle,  $-\text{SO}_2$ -phényle,  $-\text{CO}$ -phényle, pyridyle,  
 25  $-\text{CH}_2$ -pyridyle, alkyle et  $-\text{SO}_2$ -alkyle,  
 $\text{R}_{2a}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle ou un radical hétérocyclique saturé ou insaturé constitué de 5 chaînons tels que l'un des chaînons représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical  $\text{NR}_3$ ,  
 30  $\text{Y}_a$  représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical  $\text{NR}_{3a}$ ,  
 $\text{D}_{1a}$  et  $\text{D}_{2a}$  soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6

- atomes de carbone et les radicaux  $\text{NHR}_{3a}$ , soit forment ensemble le radical  $=\text{O}$  ou  $=\text{N}-\text{OR}_{4a}$ ,  
 $\text{R}_{3a}$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle,
- 5  $\text{R}_{4a}$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle,  
 $\text{R}_{5a}$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical  $-\text{COOtBu}$  (Boc),  
 $\text{R}_{6a}$  représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le
- 10 radical hydroxyle, un radical alkyle, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical  $\text{NHR}_{3a}$ ,  
tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 15 tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,  
tous les radicaux cycloalkyle, alkyle et phényle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
- 20 hydroxyle, cyano, nitro, aryle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,  
 $-\text{NHR}_{4a}$ ,  $-\text{COR}_{4a}$ ,  $-\text{COOR}_{4a}$  et  $-\text{CONHR}_{4a}$  dans lesquels  $\text{R}_{4a}$  a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  
 $\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ ,  $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{V}$ ,  $\text{SO}_2-\text{NH}-\text{V}$  et  $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{V}$
- 25 dans lesquels  $\text{V}$  représente un atome d'hydrogène, un radical phényle, thiazolyle, alkyle ou alkényle, les radicaux alkyle et alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,  
tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus
- 30 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical  $\text{CN}$  ou  $\text{COOR}_{4a}$  dans lequel  $\text{R}_{4a}$  a la signification indiquée ci-dessus, le radical  $-\text{S}-\text{alkyle}$  renfermant au plus 6 atomes de carbone,

le radical aryle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et le radical dioxol,

5 lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

10 La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ib):



20 dans laquelle:

Zb représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  ou  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_3\text{b}-$ ,

n représente l'entier 0 ou 1,

$\text{R}_1\text{b}$  est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux

25 phényle,  $-\text{CH}_2$ -phényle,  $-\text{CO}$ -phényle,  $-\text{SO}_2$ -phényle, pyridyle,  $-\text{CH}_2$ -pyridyle, alkyle, et  $-\text{SO}_2$ -alkyle, dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de carbone et les radicaux alkyle et phényle sont éventuellement substitués comme indiqué ci-après,

30  $\text{R}_2\text{b}$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical tetrahydrofuryle, tétrahydrothiényl, pyrrolinyle ou pyrrolidinyle,

- Yb représente l'atome d'oxygène ou le radical  $\text{NR}_3\text{b}$ ,  
D<sub>1</sub>b et D<sub>2</sub>b soit, identiques ou différents, sont choisis parmi  
l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux  
alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4  
5 atomes de carbone et les radicaux  $\text{NHR}_5\text{b}$ , soit forment ensemble  
le radical  $=\text{O}$  ou  $=\text{N}-\text{OR}_4\text{b}$ ,  
R<sub>3</sub>b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle  
renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle  
renfermant au plus 6 atomes de carbone ou  $-\text{CH}_2$ -phényle,  
10 R<sub>4</sub>b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle  
renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle,  $-\text{CH}_2$ -phényle  
ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de  
carbone éventuellement substitué par le radical  $-\text{NHR}_3\text{b}$ ,  
R<sub>5</sub>b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,  
15 cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le  
radical  $-\text{COOtBu}$  (Boc),  
tous les radicaux cycloalkyle, alkyle et phényle définis ci-  
dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs  
radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux  
20 hydroxyle, cyano, nitro, phényle, trifluorométhyle,  
trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de  
carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié,  $-\text{NHR}_4\text{b}$ ,  $-\text{COR}_4\text{b}$   
et  $-\text{CONHR}_4\text{b}$  dans lesquels R<sub>4</sub>b a la signification indiquée ci-  
dessus, et les radicaux  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PO}(\text{OH})_2$ ,  $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  et  
25  $\text{SO}_2-\text{NH}$ -thiazolyle,  
tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus  
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux  
choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 4 atomes  
de carbone, éventuellement substitué par un radical CN ou  
30  $\text{COOR}_4\text{b}$  dans lequel R<sub>4</sub>b a la signification indiquée ci-dessus,  
le radical  $-\text{S}$ -alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,  
le radical tétrazolyle, le radical cycloalkyle éventuellement  
interrompu par un ou plusieurs atomes choisis parmi les  
atomes d'oxygène ou d'azote et le radical dioxol,

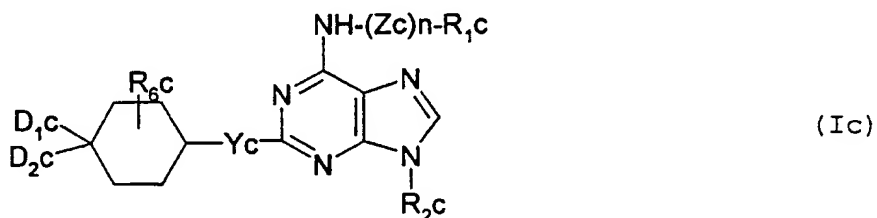


11

lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
 5 desdits produits de formule (Ib).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ic):

10



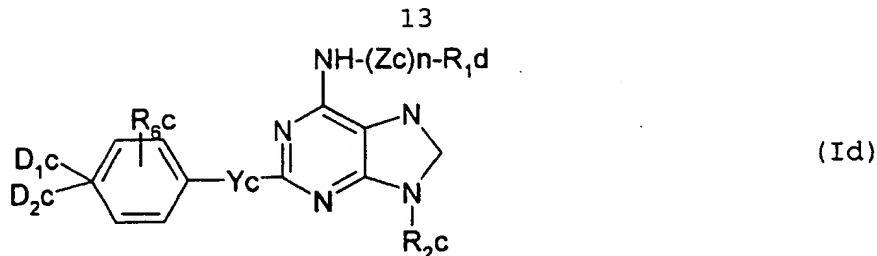
15

dans laquelle:

Zc représente le radical divalent -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-phényle dans  
 lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués  
 20 par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou carboxy libre, salifié ou estérifié,  
 n représente l'entier 0 ou 1,  
 R<sub>1c</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux  
 25 phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, -SO<sub>2</sub>-phényle, -CO-phényle, pyridyle, alkyle et -SO<sub>2</sub>-alkyle, dans lesquels les radicaux alkyle renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement  
 30 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, thioalkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un

radical cyano, -COOH ou COOalk, les radicaux phényle, tétrazolyle, cycloalkyle interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou d'azote, les radicaux -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> et SO<sub>2</sub>-NH-thiazolyle, les radicaux dioxol, carboxy libre, 5 estérifié ou salifié et les radicaux -NHR<sub>4c</sub> et -CONHR<sub>4c</sub> dans lesquels R<sub>4c</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH<sub>2</sub>, R<sub>2c</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié 10 renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical tétrahydrothiényl, Yc représente l'atome d'oxygène ou le radical -NH ou -Nalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au 15 plus 4 atomes de carbone, D<sub>1c</sub> et D<sub>2c</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COObu ou 20 -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, R<sub>6c</sub> représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le 25 radical hydroxyle, lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et 30 organiques desdits produits de formule (Ic).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Id):



5

dans laquelle:

Zc représente le radical divalent -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-phényle dans

10 lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués  
par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluoro-  
méthyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou  
carboxy libre, salifié ou estérifié,  
n représente l'entier 0 ou 1,

15 R<sub>1d</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux  
phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, -SO<sub>2</sub>-phényle, -CO-phényle, alkyle et  
-SO<sub>2</sub>-alkyle, dans lesquels les radicaux alkyle renferment au  
plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués  
par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous  
20 les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou  
plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les  
radicaux hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle,  
trifluorométhoxy, thioalkyle et alcoxy renfermant au plus 4  
atomes de carbone, alkyle renfermant au plus 4 atomes de  
25 carbone éventuellement substitué par un radical cyano ou  
carboxy libre ou estérifié, les radicaux morpholinyle,  
phényle, tétrazolyle, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

SO<sub>2</sub>-NH-thiazolyle, dioxol, carboxy libre, estérifié ou  
salifié, -NHR<sub>4c</sub> et -CONHR<sub>4c</sub> dans lesquels R<sub>4c</sub> représente un  
30 atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4  
atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement  
substitué par un radical NH<sub>2</sub>,

R<sub>2c</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié  
renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux

cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical tétrahydrothiényle,

Yc représente l'atome d'oxygène ou le radical -NH ou -N-alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié

5 renferme au plus 4 atomes de carbone,

D<sub>1</sub>c et D<sub>2</sub>c soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COOtBu ou

10 -NH-alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,

R<sub>6</sub>c représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le  
15 radical hydroxyle,

lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et

20 organiques desdits produits de formule (Id).

On préfère tout particulièrement les produits dans lesquels R<sub>2</sub> représente cyclopentyle.

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus,

25 répondant aux formules suivantes :

- Dichlorhydrate de trans-4-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-méthyl]-benzoate de butyle,

- Dichlorhydrate de trans-4-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,

30 - Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N<sub>6</sub>-[2-[(phénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine,

15

- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[4-méthoxyphényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine,
- 5 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-chloro-3-(trifluorométhyl)-phényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine,
- 10 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[4-chlorophényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,
- 15 - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,
- Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tétrahydro-3-thiényl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
- 20 - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tétrahydro-3-furanyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
- 25 - Dichlorhydrate de trans-4[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(1-éthylpropyl)-9H-purine-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

La présente invention a encore tout particulièrement  
30 pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :

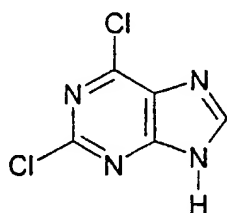
- Dichlorhydrate de trans -3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,

16

- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(3,4-dichlorophényl)-amino]-méthyl]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine,
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(3,5-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]benzèneacétonitrile,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[4-(4-morpholinyl)-phényl]-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzonitrile,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-nitrophényl)-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-aminophényl)-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-méthoxyphényl)-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-5-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-1,3-benzènedicarboxylate de diéthyle.

On peut noter que dans les produits préférés de la présente invention les substituants du radical cyclohexyle sont en trans l'un par rapport à l'autre.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :



(II)

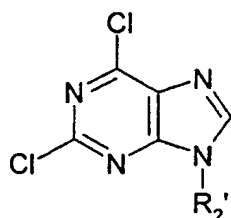
17

à une réaction avec un composé de formule (III) :



5 dans laquelle  $R_2'$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_2$ , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir le produit de formule (IV) :

10



(IV)

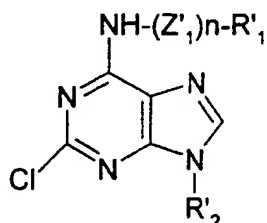
15 dans laquelle  $R_2'$  a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (IV) que l'on soumet aux réactions de l'une quelconque des voies 1 à 6 suivantes:  
soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec un composé de formule (V) :

20



dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_1$ , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont  
 25 éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et  $n$  représente l'entier 0 ou 1 et lorsque  $n$  représente 1, alors  $Z_1'$  représente  $-CH_2$  pour obtenir un produit de formule (VIII) :

30



(VIII)

18

dans laquelle  $R_1'$ ,  $R_2'$  et  $Z_1'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec un composé de formule (VI):

5



dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont

10 éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (IX) :



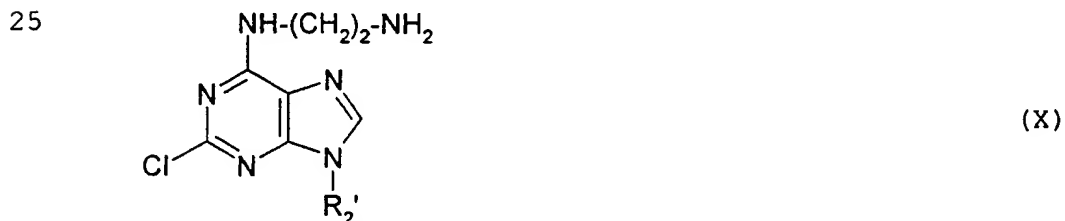
dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (IV)

20 à une réaction avec le composé de formule (VII):



pour obtenir un produit de formule (X) :



30 dans laquelle  $R_2'$  a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (X) que l'on soumet :

soit à une réaction avec un composé de formule (XI):

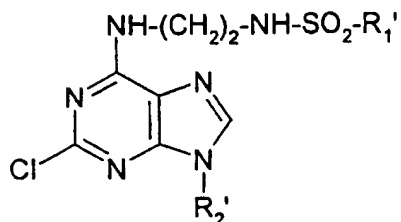




19

dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un composé de formule (XII) :

5



(XII)

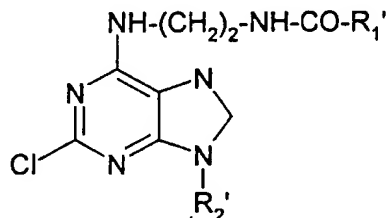
10 dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,  
soit à une réaction avec un produit de formule (XI)<sub>A</sub> :

(XI)<sub>A</sub>

15

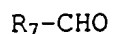
dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus, pour  
obtenir un produit de formule (XII)<sub>A</sub> :

20

(XII)<sub>A</sub>

25 dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,  
soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un  
produit de formule (XVII) :

30



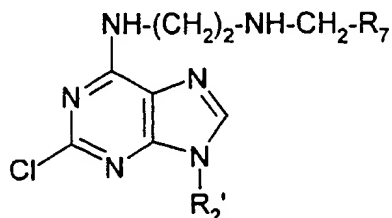
(XVII)

dans laquelle  $R_7$  représente un radical aryle, hétérocyclique  
ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis ci-dessus pour

20

le radical  $R_1$  dans lesquels les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (XIII) :

5



(XIII)

10 dans laquelle  $R_2'$  et  $R_7$  ont les significations indiquées ci-dessus,  
soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :

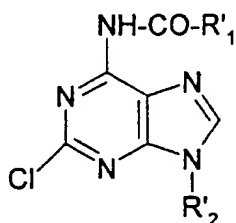
15



(XVIII)

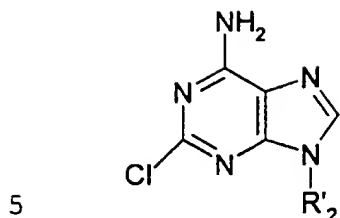
dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule ( $M_1$ ) :

20

( $M_1$ )

25 dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,  
soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit de formule (XIX) :

30



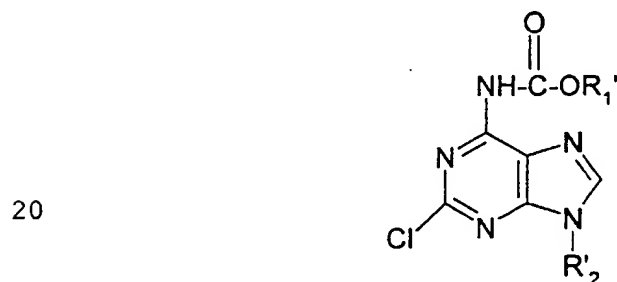
(XIX)

dans laquelle  $R_2'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
 produit de formule (XIX) que l'on soumet :  
 ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de  
 10 formule (XX):

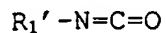


(XX)

dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
 15 pour obtenir un produit de formule ( $M_2$ ) :

( $M_2$ )

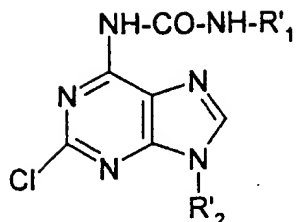
dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-  
 dessus,  
 25 ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un isocyanate  
 de formule (XXI) :



(XXI)

30 dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
 pour obtenir un produit de formule ( $M_3$ ) :

5

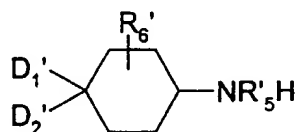
(M<sub>3</sub>)

dans laquelle R<sub>1</sub>' et R<sub>2</sub>' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), (M<sub>1</sub>), (M<sub>2</sub>) et (M<sub>3</sub>) que l'on peut soumettre aux réactions de l'une quelconque des voies a), b) ou c) suivantes:

a) soit à une réaction avec un composé de formule (XIV) :

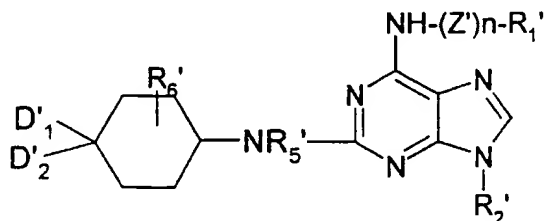
15



(XIV)

dans laquelle D<sub>1</sub>', D<sub>2</sub>', R<sub>5</sub>' et R<sub>6</sub>' ont les significations indiquées précédemment respectivement pour D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (Ix) :

25



(Ix)

30

dans laquelle R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub>', D<sub>1</sub>' et D<sub>2</sub>' ont les significations indiquées ci-dessus et Z' a la signification indiquée ci-dessus pour Z dans laquelle les éventuelles

23

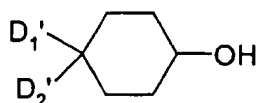
fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

produit de formule (Ix) qui correspond donc à un produit de formule (I') dans laquelle Y représente  $-NR_5-$ .

- 5 les produits de formule (I') ayant la signification indiquée ci-dessus pour les produits de formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

b) soit à une réaction avec un composé de formule (XV) :

10



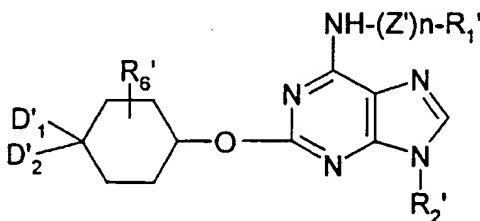
(XV)

15

dans laquelle  $D_1'$  et  $D_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

pour obtenir un produit de formule (Iy) :

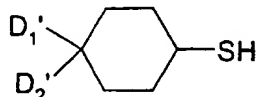
20



(Iy)

- 25 dans laquelle  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_5'$ ,  $R_6'$ ,  $D_1'$ ,  $D_2'$  et  $Z'$  ont les significations indiquées ci-dessus,
- produit de formule (Iy) qui correspond donc à un produit de formule (I') tel que défini ci-dessus dans laquelle Y représente  $-O-$

- 30 c) soit à une réaction avec un composé de formule (XVI) :



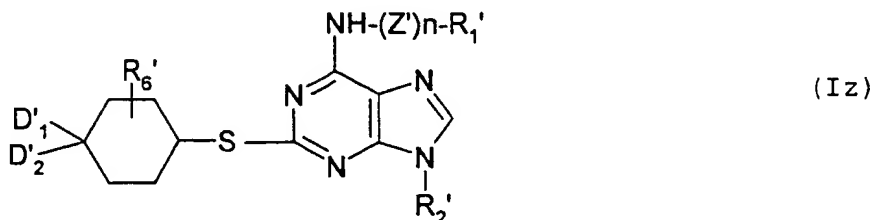
(XVI)

24

dans laquelle  $D_1'$  et  $D_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

pour obtenir un produit de formule (Iz) :

5



- 10 dans laquelle  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_5'$ ,  $R_6'$ ,  $D_1'$ ,  $D_2'$  et  $Z'$  ont les significations indiquées ci-dessus,
- produit de formule (Iz) qui correspond donc à un produit de formule (I') tel que défini ci-dessus dans laquelle Y représente -S- ,
- 15 produits de formules (Ix), (Iy) et (Iz) qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :
- 20 a) une réaction d'estérification de fonction acide,  
 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,  
 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- 25 d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,  
 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,  
 f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en
- 30 fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,  
 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyne,  
i) une réaction de réduction des composés nitrés en composés aminés,  
5 j) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,  
k) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,  
l) une réaction de dédoublement des formes racémiques en  
10 produits dédoublés,  
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

On peut noter que de telles réactions de transformation  
15 de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

20 Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut-être réalisé de la façon suivante :

La réaction du produit de formule (II) avec un produit de formule (III) pour donner un produit de formule (IV) peut  
25 être réalisée notamment en présence de DEAD, DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) ou encore de triphénylphosphine  $P(\text{phényl})_3$  dans un solvant tel que THF ou  $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$  ou encore DMF.

Dans le produit de formule (III), le radical  $R_2$  représente  
30 notamment un radical alkyle, cycloalkyle, tétrahydrofuryle ou tétrahydrothiényne.

On peut citer notamment les produits de formule (III) suivants : cyclopentanol, 3-hydroxy-tétrahydrofuranne, 3-

hydroxy-tétrahydrothiophène, 2-hydroxybutanol et 3-hydroxy-pentanol.

Les produits de formule (IV) ainsi obtenus sont soumis selon la voie 1) telle que définie ci-dessus à l'action du  
5 produit de formule (V) telle que définie ci-dessus dans laquelle n représente l'entier 0 et Z représente le radical  $-\text{CH}_2-$  quand n est égal à 1, notamment dans un alcool tel que le butanol à une température d'environ  $80^\circ\text{C}$  ou dans le DMF pour donner un produit de formule (VIII) telle que définie  
10 ci-dessus.

Les produits de formule (IV) sont soumis selon la voie 2) à l'action du produit de formule (VI) telle que définie ci-dessus dans laquelle Z représente  $-\text{SO}_2$ , notamment dans du THF, DME,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ou encore  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  pour donner un  
15 produit de formule (IX) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (IV) sont soumis selon la voie 3 à l'action du produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus dans laquelle Z représente le radical  $-(\text{CH}_2)_2\text{NHR}_3-$ , notamment dans du butanol à une température d'environ  $75^\circ\text{C}$   
20 pendant environ 2 ou 3 heures pour donner un produit de formule (X) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (X) ainsi obtenu peut être soumis à l'action d'un produit de formule (XI) ou  $(\text{XI})_A$  tel que défini ci-dessus dans DME,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ou encore  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et  $\text{N}(\text{Et})_3$   
25 pendant une heure environ à température ambiante pour donner respectivement un produit de formule (XII) ou  $(\text{XII})_A$  telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (X) peut également être soumis à l'action d'un aldéhyde de formule (XVII) notamment dans dans  
30 un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, en présence de  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  pour donner un produit de formule (XIII) telle que définie ci-dessus.

Pour les autres valeurs de Z, les produits correspondants sont préparés selon les voies 4, 5 et 6 du procédé



comme suit : les produits de formule (IV) sont soumis selon la voie 4 à l'action du produit de formule (XVIII) dans laquelle Z représente CO pour donner un produit de formule ( $M_1$ ) telle que définie ci-dessus.

5        La réaction du produit de formule (IV) avec le produit de formule (XVIII) peut être réalisée dans les mêmes conditions que celles de la réaction du produit de formule (IV) avec le produit de formule VI pour donner le produit de formule (IX) dans lequel quand Z représente  $SO_2$ .

10        Les produits de formule (IV) sont soumis à l'action de l'ammoniac pour donner un produit de formule (XIX). Le produit de formule (XIX) peut alors être soumis ou bien selon la voie 5 à l'action du produit de formule (XX) dans laquelle Z représente COO pour donner un produit de formule ( $M_2$ ) telle  
15 que définie ci-dessus, ou bien selon la voie 6 à l'action du produit de formule (XXI) dans laquelle Z représente CONH pour donner un produit de formule ( $M_3$ ) telle que définie ci-dessus.

Les réactions du produit de formule (XIX) avec les produits de formules (XX) ou (XXI) peuvent être réalisées  
20 dans du DME ou THF, en présence de  $Cs_2CO_3$  ou  $K_2CO_3$ .

Les produits ainsi obtenus de formules (VIII), (IX), (XII), (XII)<sub>A</sub>, (XIII), ( $M_1$ ), ( $M_2$ ) et ( $M_3$ ), telles que définies ci-dessus sont soumis selon la voie a) à l'action d'un composé de formule (XIV) telle que définie ci-dessus dans  
25 laquelle Y représente  $-NR_5$ , pour une réaction de condensation qui le cas échéant peut être réalisée à une température d'environ 140°C : une telle réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide  
30 tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol pour donner des produits de formule (Ix) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (Ix) sont donc des produits de formule (I) dans laquelle les fonctions éventuellement

réactives sont éventuellement protégées et dans laquelle  $\gamma$  représente  $-NR_5-$  telle que définie ci-dessus.

Les produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XII)<sub>A</sub>, (XIII), (M<sub>1</sub>), (M<sub>2</sub>) et (M<sub>3</sub>), telles que définies ci-dessus  
5 peuvent également être soumis selon la voie b) à l'action d'un composé de formule (XV) telle que définie ci-dessus dans laquelle Y représente l'atome d'oxygène, pour une réaction de condensation par exemple en présence de NaH dans le THF ou DMF à température ambiante ou en chauffant : une telle  
10 réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol pour donner des produits de formule (Iy) telle que définie  
15 ci-dessus.

Les produits de formule (Iy) sont donc des produits de formule (I) dans laquelle les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées et dans laquelle Y représente  $-O-$  telle que définie ci-dessus.

20 Les produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XII)<sub>A</sub>, (XIII), (M<sub>1</sub>), (M<sub>2</sub>) et (M<sub>3</sub>), telles que définies ci-dessus peuvent également être soumis selon la voie c) à l'action d'un composé de formule (XVI) telle que définie ci-dessus dans laquelle Y représente l'atome de soufre, pour une  
25 réaction de condensation en présence d'une base telle que Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou NaH dans THF ou DMF à température ambiante ou en chauffant : une telle réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique,  
30 citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol ou le méthanol pour donner des produits de formule (Iz) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (Iz) sont donc des produits de formule (I) dans laquelle les fonctions éventuellement

réactives sont éventuellement protégées et dans laquelle Y représente -S- telle que définie ci-dessus.

La fonction amine des composés de formules (Ix), (Iy) et (Iz) telles que définies ci-dessus, protégées par un groupe tel que Boc ou CH<sub>2</sub>-phényle peut être libérée dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier.

La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

Les réactions de réduction ou oxydation du produit de formule (Ix) en produit de formule (I) peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Selon les valeurs de R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>5</sub>' , R<sub>6</sub>' , R<sub>3</sub>' , Z' , D<sub>1</sub>' et D<sub>2</sub>' , les produits de formules (Ix), (Iy) et (Iz) constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent donner des produits de formule (I), ou être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-dessus.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyl,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyl, trityl, benzyle, tert-butoxycarbonyl,

benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,

- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante:
- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou terbutyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formules (Ix), (Iy) et (Iz) telles que définies ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

- a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.
- c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les

conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel  
5 que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un  
10 peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en  
15 oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

20 e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes  
25 connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en  
30 fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple

par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au

5 reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par  
10 action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier  
15 telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

20 J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S.& coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine  
25 adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

30 i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène

sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

5 On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique  
10 selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

15 Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent  
20 d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus, possèdent des propriétés inhibitrices de kinases d'une grande sélectivité.

Les cdk jouent un rôle central dans l'initiation, le  
25 développement et l'achèvement des événements du cycle cellulaire et ainsi, les molécules inhibitrices de cdk sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, psoriasis, croissance de champignons, de parasites (animaux, protistes) : de telles molécules inhibitrices de cdk sont  
30 ainsi également susceptibles d'intervenir dans la régulation de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

Des kinases particulièrement sensibles aux effets inhibiteurs des dérivés de la présente invention sont notamment les cdk1, cdk2, cdk4, cdk5 et cdk7.

Les produits de la présente invention sont donc doués de propriétés antimitotiques.

Les produits de la présente invention possèdent en plus de leurs propriétés inhibitrices spécifiques de kinases, des effets cellulaires intéressants tels que des propriétés antiprolifératives et notamment des effets sur l'apoptose.

10 On sait par des travaux décrits dans la littérature tel que dans WO 97/20842, que des rapports existent entre le cycle cellulaire et l'apoptose. Parmi les voies conduisant à l'apoptose, certaines sont dépendantes de kinases.

Les produits de la présente invention sont notamment  
15 utiles pour la thérapie de tumeurs.

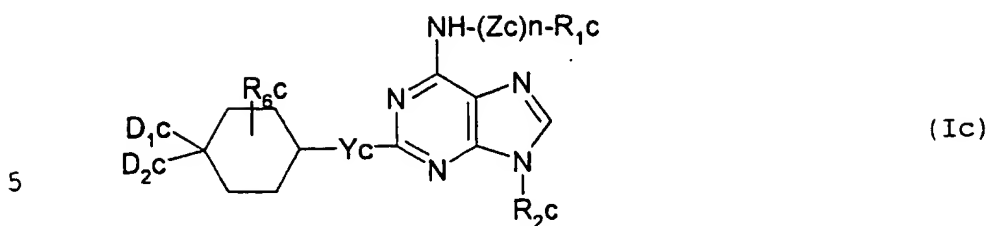
Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Les produits de formule (I) de la présente invention  
20 possèdent donc tout particulièrement des propriétés antimitotiques et anti-neurodégénératives.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les  
25 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de  
30 formule (I).

L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (Ic):





dans laquelle:

- Zc représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  
 10  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Nalkyle}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{phényle}$  dans  
 lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués  
 par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluoro-  
 méthyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou  
 carboxy libre, salifié ou estérifié,  
 15 n représente l'entier 0 ou 1,  
 $\text{R}_1\text{c}$  est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux:  
 phényle,  $-\text{CH}_2-\text{phényle}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{phényle}$ ,  $-\text{CO}-\text{phényle}$ , pyridyle,  
 alkyle et  $-\text{SO}_2-\text{alkyle}$ , dans lesquels les radicaux alkyle  
 renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement  
 20 substitués par un radical carboxy libre, salifié ou  
 estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement  
 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro,  
 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, thioalkyle et alcoxy  
 25 renfermant au plus 4 atomes de carbone, alkyle renfermant au  
 plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un  
 radical cyano,  $-\text{COOH}$  ou  $\text{COOalk}$ , les radicaux phényle,  
 tétrazolyle, cycloalkyle interrompu par un ou plusieurs  
 atomes d'oxygène ou d'azote, les radicaux  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  et  
 30  $\text{SO}_2-\text{NH}-\text{thiazolyle}$ , les radicaux dioxol, carboxy libre,  
 estérifié ou salifié et les radicaux  $-\text{NHR}_4\text{c}$  et  $-\text{CONHR}_4\text{c}$  dans  
 lesquels  $\text{R}_4\text{c}$  représente un atome d'hydrogène, un radical  
 alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical  
 cyclohexyle éventuellement substitué par un radical  $\text{NH}_2$ ,

$R_2c$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical tétrahydrothiényl,

5  $Yc$  représente l'atome d'oxygène ou le radical  $-NH$  ou  $-Nalkyle$  dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,

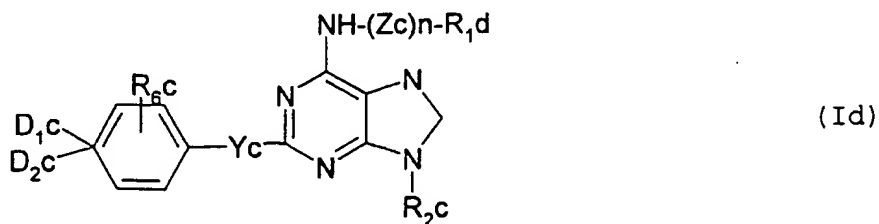
$D_1c$  et  $D_2c$  soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux  $-NH_2$ ,  $-NH-COObu$  ou  $-NHalkyle$  dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical  $=O$  ou  $=N-Oalkyle$ , dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,

15  $R_6c$  représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le radical hydroxyle,

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-

20 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).

L'invention a encore plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que 25 définie ci-dessus par la formule (Id):



30

dans laquelle:

$Zc$  représente le radical divalent  $-CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,

- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-phényle dans lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluorométhyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou
- 5 carboxy libre, salifié ou estérifié, n représente l'entier 0 ou 1, R<sub>1d</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, -SO<sub>2</sub>-phényle, -CO-phényle, alkyle et -SO<sub>2</sub>-alkyle, dans lesquels les radicaux alkyle renferment au
- 10 plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle,
- 15 trifluorométhoxy, thioalkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical cyano ou carboxy libre ou estérifié, les radicaux morpholinyle, phényle, tétrazolyle, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH-thiazolyle salifié,
- 20 dioxol, carboxy libre, estérifié ou salifié, -NHR<sub>4c</sub> et -CONHR<sub>4c</sub> dans lesquels R<sub>4c</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical NH<sub>2</sub>,
- 25 R<sub>2c</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical tétrahydrothiényl,
- Yc représente l'atome d'oxygène ou le radical -NH ou
- 30 -N-alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, D<sub>1c</sub> et D<sub>2c</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4

atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COObu ou  
-NH-alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié  
renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble  
le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle  
5 linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,  
R<sub>6</sub>c représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le  
radical hydroxyle,  
lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes  
isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-  
10 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides  
minéraux et organiques ou avec les bases minérales et  
organiques desdits produits de formule (Id).

- L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre  
de médicaments, les produits décrits ci-après dans les  
15 exemples et notamment les produits de formule (I) telle que  
définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :
- Dichlorhydrate de trans-4-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-  
9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-méthyl]-benzoate de  
butyle,
  - 20 - Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-  
9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,
  - Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclo-  
pentyl-N<sub>6</sub>-[2-[(phénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-  
diamine,
  - 25 - Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-(2-  
aminoéthyl)-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,
  - Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclo-  
pentyl-N<sub>6</sub>-[2-[[4-méthoxyphényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-  
purin-2,6-diamine,
  - 30 - Trichlorhydrate de trans-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-[2-[[[4-  
chloro-3-(trifluorométhyl)-phényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9-  
cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,

- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine,
  - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[(4-chlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,
  - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,
  - 10 - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tétrahydro-3-thiényl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
  - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tétrahydro-3-furanyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
  - 15 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
  - Dichlorhydrate de trans-4[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(1-éthylpropyl)-9H-purine-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.
  - 20
- La présente invention a encore tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes :
- 25 - Dichlorhydrate de trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,
  - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(3,4-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine,
  - 30 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(3,5-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine,
  - Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]benzèneacétonitrile,

- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[4-(4-morpholinyl)-phényl]-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzonitrile,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-nitrophényl)-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-aminophényl)-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-méthoxyphényl)-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-5-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-1,3-benzènedicarboxylate de diéthyle.

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent, par exemple, comme antimitotiques, leur emploi dans la chimiothérapie des cancers, ou encore dans le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des protistes ou à des champignons ou encore dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou dans le traitement de l'apoptose neuronale.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimitotiques tels que notamment ceux à base de taxol, cis-platine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les  
5 gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le  
10 talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

15 La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

Le produit de départ de formule (II) soit la dichloro-  
20 2,6-purine est connu et commercialisé.

Parmi les produits de départ de formules (III), (V), (VI), (VII), (XI), (XI)<sub>A</sub>, (XIV), (XV) et (XVI), certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme  
25 du métier.

Parmi les produits de départ commerciaux de formules (III), (V), (VI), (VII), (XI), (XI)<sub>A</sub>, (XIV), (XV) et (XVI), on peut citer par exemple, les produits de formule (III)  
suivants : cyclopentanol, le 3-hydroxytétrahydrofuranne, le  
30 3-propanol, le 3-hydroxythiophène ou encore le 2-butanol.

Parmi les produits commerciaux de formule (V), on peut citer le produit chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, l'éthyl-4-aminobenzoate, le 4-aminobenzamide, le méthyl-3-aminobenzoate ou encore la 3-aminobenzamide.

Comme produits commerciaux de formule (XIV), on peut citer le trans-1,4-diaminocyclohexane ou encore trans-4-aminocyclohexanol.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits de commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à l), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

On peut citer encore à titre d'exemple :

- 10 - comme produit de formule (VI), le phénylsulfonamide, le 3-bromophénylsulfonamide, le 4-terbutylphénylsulfonamide,
- comme produit de formule (VII), l'éthylènediamine,
- comme produit de formule (XI) le chlorure d'isopropylsulfonyle, le chlorure de paraméthoxyphénylsulfonyle ou  
15 encore le chlorure de trifluorométhanesulfonyle,
- comme produit de formule (XI)<sub>A</sub>, le chlorure de 4-trifluorométhylbenzoyle, le chlorure de 4-anisoyle, le chlorure 4-chlorobenzoyle, le chlorure 2-chloro-4-nitrobenzoyle,
- 20 - comme produit de formule (XVII), le benzaldéhyde, le paraméthoxybenzaldéhyde ou encore le paracyanobenzaldéhyde.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

La présente invention a enfin pour objet à titre de  
25 produits industriels nouveaux, les composés de formules (VIII), (IX), (X), (XII), (XII)<sub>A</sub>, (XIII), (M<sub>1</sub>), (M<sub>2</sub>) et (M<sub>3</sub>).

L'invention a ainsi particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-  
30 dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de



cancers ou encore pour le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie d'Alzheimer.

L'invention a également tout particulièrement pour objet  
5 les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antineurodégénératifs notamment anti-apoptose neuronale.

L'invention a notamment pour objet l'utilisation des  
10 produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers, au traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes, au traitement de la maladie d'Alzheimer ou au traitement  
15 d'affections neurodégénératives notamment l'apoptose neuronale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**EXEMPLE 1 : Dichlorhydrate de trans-4-[[[2-[(4-amino-  
20 cyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-méthyl]-benzoate de butyle.**

**Stade 1 : 9-cyclopentyl-2,6-dichloro-9H-purine**

On mélange 378 mg de dichloro-2,6-purine, 5 ml de tétrahydrofurane, 0,27 ml de cyclopentanol, 787 mg de  
25 triphenylphosphine (P(phenyl)<sub>3</sub>) et 0,46 ml de DEAD (diethylazodicarboxylate) et agite une nuit à température ambiante puis évapore à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50, AcOEt 25, Cyclohexane 25. On obtient ainsi 400mg de  
30 produit attendu.

RMN dans CDCl<sub>3</sub>

1,80 à 2,10 (m)	6H	} les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,35 (m)	2H	
4,98 (m)	=C-N-CH-CH <sub>2</sub>	

8,15 (s) 8,16 (s) -CH=N

Spectre IR CHCl<sub>3</sub>

1591 ; 1557 ; 1491 cm<sup>-1</sup> hétérocycle

1747 cm<sup>-1</sup> C=O

- 5 Stade 2 : 4-[[[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-méthyl]-benzoate de méthyle

On mélange 450 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 10 ml de butanol, 347 mg de chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle et 290 mg de carbonate de potassium, et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 18 heures puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 15 ml de H<sub>2</sub>O, extrait par 2X50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (chlorure de méthylène), sèche, filtre et évapore. On empâte alors dans l'éther isopropylique et sèche sous vide à environ 15 50°C. On obtient ainsi 526 mg de produit attendu sous forme de cristaux incolore.

Spectre IR CHCl<sub>3</sub>

NH 3424 cm<sup>-1</sup>

>=O 1720 cm<sup>-1</sup>

- 20 hétérocycle et aromatique 1619 ; 1575 ; 1528 ; 1499 cm<sup>-1</sup>

Stade 3 : Dichlorhydrate de trans-4-[[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-méthyl]-benzoate de butyle.

- On mélange 50 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 25 4 ml de butanol, 150 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 150°C pendant environ 24 heures, laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 4 ml d'éther, essore et rince à l'éther puis sèche à température ambiante. On reprend dans 4 ml d'éthanol, ajoute 2 ml d'HCl (acide chlorhydrique) à 1,4N dans de l'éthanol puis évapore. On 30 obtient ainsi 25 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

0,92 (t)

1,40 (m)

1,67 (m)	
4,23 (t)	O-C=
1,20 à 3,10	les C-CH <sub>2</sub>
3,60 (masqué)	=C-N-CH + NH <sub>3</sub> -CH
5 4,75 (m)	phényl-N-CH
4,85 (sl)	phényl-CH <sub>2</sub> -N-C=
7,55 à 7,90 AA'BB'	=C-phényl-O
8,32 (sl)	N=C-CH-N

**EXEMPLE 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-amino-**  
 10 **cyclohexyl)-N6-(phénylméthyl)-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-**  
**purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : (.+-.)-2,6-dichloro-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purine.

On mélange 945 mg de dichloro-2,6-purine, 660 mg de 3-  
 15 hydroxytétrahydrofuranne, 7,96 g de triphénylphosphine  
 (P(phenyl)<sub>3</sub>), 20 ml de tétrahydrofuranne puis ajoute en 10  
 minutes 1,16 g de DEAD (diéthylazodicarboxylate) et agite une  
 nuit à température ambiante. On verse sur un solution aqueuse  
 1M de NaH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>. On extrait alors par 3 fois avec 20 ml  
 20 d'acétate d'éthyle, lave avec 20 ml d'eau, puis avec 10 ml de  
 solution aqueuse saturée de NaCl, sèche et évapore à sec.

Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure  
 de méthylène/acétate d'éthyle/CH<sub>3</sub>CN en proportion de 70/15/15  
 puis une seconde chromatographie sur silice avec pour éluant  
 25 chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de  
 50/50, on obtient ainsi 878 mg de produit attendu sous forme  
 de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

2,21 (m) 1H	}	CH <sub>2</sub> central
30 2,67 (m) 1H		
4,02 (m)	}	O-CH <sub>2</sub> -CH-
4,16 (m) 1H		
4,02 (m)	}	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
4,24 (m) 1H		

46

5,38 (m) 1H CH<sub>2</sub>-CH-N8,26 1H H<sub>2</sub>

Stade 2 : (.+-.)-2-chloro-N-(phénylméthyl)-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine.

- 5 On mélange 139 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 2 ml de butanol et 0,06 ml de benzylamine et chauffe à une température d'environ 95°C pendant 5 heures 30. On laisse alors revenir à température ambiante, laisse cristalliser, essore, lave par 10 ml d'isopropanol et sèche
- 10 sous vide à environ 50°C. On obtient ainsi 157 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

- 2,15 (m) 1H }  
 2,60 (m) 1H } CH<sub>2</sub> en 4'
- 15 3,97 (m) }  
 4,08 (dl) } CH<sub>2</sub> en 2'
- 3,97 (m) }  
 4,17 (m) } CH<sub>2</sub> en 5'
- 4,83 (s large) NH-CH<sub>2</sub>-phényle
- 20 6,50 (large) NH-CH<sub>2</sub>-phényle
- 5,30 (m) H<sub>3</sub>'
- 7,25 à 7,40 (m) 5H aromatiques
- 7,84 (s) H<sub>2</sub>

- Stade 3 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclo-
- 25 hexyl)-N6-(phényl-méthyl)-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine.

- On mélange 656 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 133 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et porte à une température de 130 à 150°C pendant environ 5 heures puis
- 30 laisse une nuit à température ambiante. On reprend alors par 10 ml d'eau et 20 ml d'acétate d'éthyle, laisse décanter, ré-extrait par 2X 5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml d'eau et 10 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec

47

pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2, on ajoute 1,5 ml d'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol et laisse cristalliser. On dilue dans 2 ml d'acétate d'éthyle et laisse une heure à température ambiante. On essore, lave avec 5 ml d'acétate d'éthyle et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 98 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc/crème.

RMN dans DMSO

	1,40(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
10	2,04(d) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,30(m) 1H	} CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O
	2,50 (masqué)	
	3,02(m, large) 1H	
	3,72(t, large) 1H	H <sub>4</sub> axial
		H <sub>1</sub> axial
15	3,87(m) 1H	} CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub>
	4,10(q) 1H	
	3,99(d) 2H	
	4,90(s large)	NH-CH <sub>2</sub> -phényle
	5,08(m) 1H	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O
20	7,26(m) 1H	} aromatiques
	7,34(m) 2H	
	7,43(m) 2H H	
	8,08(sl) >2H	NH <sub>2</sub> (salifié)
	8,23(s) 1H	N=CH-N
25	9,39 1H	mobile

**EXEMPLE 3** : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine.

STADE 1 : 2,6-dichoro-9-(1-éthylpropyl)-9H-purine.

30 On mélange 1,32 mg de dichloro-2,6-purine, 2,75 g de triphénylphosphine (P(phényle)<sub>3</sub>), 35 ml de tétrahydrofurane, 1,13 ml de 3-pentanol (10,5 mmoles), agite à température ambiante et ajoute en 15 minutes 1,63 ml de DEAD (diéthylazodicarboxylate) (10,5 mM) et agite environ 20

48

heures à température ambiante. On verse sur une solution aqueuse 1M de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , extrait par 3 fois avec 10 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 10 ml d'eau puis avec 10 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10 puis une seconde chromatographie sur silice avec même éluant, on obtient ainsi 1,12 g de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

10 Stade 2 : 2-chloro-9-(1-éthylpropyl)-N-(phénylméthyl)-9H-purin-6-amine.

On mélange 191 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 2,5 ml de butanol et 0,115 ml de benzylamine et chauffe à une température d'environ 90 à 110°C pendant 5 heures. On laisse alors revenir à température ambiante, laisse cristalliser, essore, lave par 10 ml d'isopropanol et sèche sous vide à environ 50°C. On obtient ainsi 148 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

15 Stade 3 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On mélange 456 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 131 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis laisse revenir à température ambiante. On dilue alors avec 5 ml d'eau et 5 ml d'acétate d'éthyle, laisse décanter, ré-extrait par 2X 10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) en proportion de 98/2, on salifie par une solution 1M d'acide mésotartrique dans l'éthanol, laisse cristalliser pendant une nuit à température ambiante. On essore, lave avec 10 ml d'acétate d'éthyle et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 97

49

mg de produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.

RMN dans DMSO

	0,70 (t) 6H	(CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH
	1,81 (m) 4H	(CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH
5	1,22 (m)	
	1,37 (m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,92 (d)	les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,95 (t)	H <sub>4</sub> axial
	3,57 (m, large)	H <sub>1</sub> axial
10	3,87 (s) 2H	NH-CH <sub>2</sub> -phényle
	4,04 (m) 1H	=C-N-CH
	7,20	} H aromatiques
	7,29	
	7,36	
15	7,85 (s) 1H	N-CH=N=
	6,16 (d) 1H	NH-CH
	7,85 (sl)	} H mobiles
	4,59 (sl)	

20 **EXEMPLE 4 : Chlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-N2-(4-hydroxycyclohexyl)-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-(phénylméthyl)-9H-purin-6-amine.

On mélange 1,03g du produit obtenu au stade 1 de

25 l'exemple 1 ci-dessus, 15 ml de butanol et 0,54 ml de benzylamine et chauffe à une température d'environ 90 à 100°C pendant 4 heures. On laisse alors revenir à température ambiante et laisse une nuit. On dilue avec 10 ml d'isopropanol, laisse une heure à température ambiante,

30 essore, lave par 20 ml d'isopropanol et sèche sous vide à environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10 puis recristallisation dans un minimum d'isopropanol, on sèche sous vide à environ 50°C et obtient 114 mg de produit

50

attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Chlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-N2-(4-hydroxy-cyclohexyl)-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On mélange 1g de trans-1,4-aminocyclohexanol que l'on  
 5 porte à une température de 50 à 60°C puis ajoute 212 mg du  
 produit obtenu au stade 1 ci-dessus et porte à une  
 température de 140 à 150°C pendant environ 4 heures . On  
 laisse alors revenir à une température de 100°C, ajoute 10ml  
 d'eau, laisse décanner, ajoute 10 ml d'eau, 20 ml d'acétate  
 10 d'éthyle et porte à une température d'environ 70°C . On  
 ajoute alors 10 ml d'eau et laisse une nuit à température  
 ambiante. On laisse alors décanner, ré-extrait par 2 X 20 ml  
 de chlorure de méthylène à 20% de méthanol, joint les phases  
 organiques, lave par 10 ml d'eau et 10 ml de chlorure de  
 15 sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec.  
 On dissout alors dans le minimum d'éthanol, ajoute de l'acide  
 chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol et laisse cristalliser.  
 On dilue dans 5 ml d'éthanol puis laisse une heure à  
 température ambiante. On essore, lave avec 10 ml d'éthanol et  
 20 sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 215  
 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

	1,30 (m) 4H	les H axiaux centraux du cyclohexyle
	1,70 (m) 2H	
25	1,80 à 2,10	
	2,18 (m) 2H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,80 à 2,10	les H équatoriaux centraux du cyclohexyle
	3,45 (m, large) 1H	H <sub>4</sub> axial
30	3,71 (m, large) 1H	H <sub>1</sub> axial
	4,75 (m) 1H	-CH cyclopentyle
	4,89 (s, large) 2H	N-CH <sub>2</sub> -phényle



51

7,26 (m) 1H	}	H aromatiques
7,33 (m) 2H		
7,43 (d) 2H		
8,28		=N-CH=N
5 9,41 à 5,94 1H		mobile

**EXEMPLE 5 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-amino-cyclohexyl)-N6-(phénylméthyl)-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2,6-dichloro-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purine.

- 10 On mélange 312 mg de 3-hydroxythiophène, 380 mg de 2,6-dichloropurine, 6 ml de tétrahydrofuranne, 786 mg de triphénylphosphine (P(phényl)<sub>3</sub>), mélange à température ambiante puis ajoute en 10 minutes 0,47 ml de DEAD (diéthyl-azodicarboxylate) et agite une nuit à température ambiante.
- 15 On ajoute alors 10 ml de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> en solution aqueuse 1M, extrait par 3 fois avec 10 ml de chlorure de méthylène, lave avec 10 ml d'eau avec 5 de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate
- 20 d'éthyle en proportion de 75/25 puis 90/10, on empâte à température ambiante dans 5 ml d'éther isopropylique, essore, lave avec 5 ml d'éther isopropylique et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 137 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.
- 25 Stade 2 : 2-chloro-N-(phénylméthyl)-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-6-amine.

On mélange 120 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 2 ml de butanol et 0,105 ml de benzylamine et chauffe à une température d'environ 95 à 100°C pendant 10 heures. On

30 laisse alors revenir à température ambiante et dilue alors dans 5 ml d'isopropanol, essore, lave par 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à environ 30°C. On obtient ainsi 132 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 3 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-amino-

52

cyclohexyl)-N6-(phénylméthyl)-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purine-2,6-diamine.

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à une température de 60 à 70°C, ajoute alors 119 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et porte à une température de 130 à 140°C pendant 3 heures. On laisse revenir à température ambiante, ajoute 5 ml d'eau extrait par 3 X 10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml d'eau et 5 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2, on salifie par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol et laisse cristalliser 2 jours à température ambiante. On essore, lave avec 10 ml d'éthanol et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 112 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc/crème.

RMN dans DMSO

1,37(m)	}	4H les H axiaux du cyclohexyle
1,53(m)		
20 2,04(d) 4H		les H équatoriaux du cyclohexyle
2,45	}	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH
2,55(masqué)		
2,97(m)		-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH
25 3,02(masqué)		H <sub>4</sub> supposé axial
3,32(m)	}	-S-CH <sub>2</sub> -CH
3,24(m) 2H		
3,73(t) 1H		H <sub>1</sub> axial
4,90(s,1)		NH-CH <sub>2</sub> -phényle
30 5,07(m) 1H		N=CH <sub>2</sub> -N-CH-
7,27(m) 1H	}	H aromatiques
7,35(m) 2H		
7,43(m) 2H		
8,33(s) 1H		N=CH-N

8,11(s1) }  
 9,49 (s1) } H mobiles

**EXEMPLE 6** : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-

5 benzoate d'éthyle.

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-benzoate d'éthyle.

On introduit à température ambiante 86 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 2 ml de nbutanol et 66 mg  
 10 de éthyl-4-aminobenzoate et plonge dans un bain à la température d'environ 100°C pendant 7 heures sous agitation puis laisse revenir à température ambiante. On essore et rince à l'éther puis sèche sous vide. On obtient ainsi 74 mg de produit attendu sous forme de poudre beige.

15 RMN dans DMSO

1,33(t)	3H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
4,30(a)	2H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1,72(m)	2H	
1,89(m)	2H	
20 2,01(m)	2H	
2,18(m)	2H	CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
4,88(q)	1H	CH <sub>2</sub> -CH-N
7,95	2H	} AA' BB' N-phényle-CO
8,05	2H	
25 8,53(s)	1H	CH du cycle purine
10,69		NH

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle.

On porte 1,14 g de trans-1,4-diaminocyclohexane à  
 30 environ 150°C puis ajoute 386 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus : on laisse sous agitation pendant 3 heures 30 puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 10 ml d'eau, essore, lave à l'eau et sèche à une température d'environ 50°C. On reprend 110 mg dans 10 ml de méthanol,

54

ajoute 4 ml d'HCl à 1,4N dans l'éthanol puis concentre à ~ 4 ml: on laisse cristalliser, essore et lave à l'éthanol puis sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 110 mg de produit attendu sous forme de poudre beige.

5 RMN dans DMSO

- |                        |   |
|------------------------|---|
| 1,32(t)                | CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| 4,31(q)                | CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |
| 1,39(m)                |   |
| 1,52(m)                | CH <sub>2</sub> axiaux du cyclohexyle             |
| 10 2,10(m)             |   |
| 2,06(m)                | CH <sub>2</sub> équatoriaux du cyclohexyle        |
| 3,03(l)                |   |
| 3,68(tl)               | H axial isomère trans du cyclopentyle             |
| 4,85(l)                | -N-CH du cyclopentyle                             |
| 15 2,16(m)             | CH <sub>2</sub> en alpha du cyclopentyle          |
| 1,70 et 1,90(m)        | CH <sub>2</sub> en bêta du cyclopentyle           |
| 7,98 (d) 2H            |   |
| 8,18 masqué 5H AA' BB' | -NH-phényle-C= + -N=CH- + -NH <sub>2</sub>        |
| 7,58-9,28-11,13        | absorptions mobiles                               |
- 20 **EXEMPLE 7 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(phénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.**
- Stade 1 : N-(2-aminoéthyl)-2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-amine.
- 25 On mélange 3g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 21 ml de butanol, 7,5 ml de 1,2-ethanediamine et porte à 75°C pendant 3 heures. On évapore le solvant et après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ ammoniacque en proportion de 85/15/1,5,
- 30 on obtient 2,73 g de produit attendu sous forme de résine jaune.
- Spectre IR CHCl<sub>3</sub>
- NH 3423 cm<sup>-1</sup>
- >=O 1685 cm<sup>-1</sup>

55

heterocycle 1619 ; 1576 ; 1530 ; 1498 cm<sup>-1</sup>

Stade 2 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[(phénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

On mélange 141 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 2 ml de méthanol, 0,07 ml de benzaldéhyde, 0,1 ml d'acide acétique et 0,055g de NaBH<sub>3</sub>CN et laisse à température ambiante pendant environ 4 heures. On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H<sub>2</sub>O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ammoniaque en proportion de 90/10/1, on obtient 100 mg de produit attendu.

Stade 3 : Trichlorhydrate de trans-N<sup>2</sup>-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N<sup>6</sup>-[2-[(phénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir de 0,090 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 277 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C pendant 2 heures. On purifie sur cartouche de silice avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5. Le produit est salifié pour une solution de HCl dans EOOH 1,4N. On obtient ainsi 70 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,34(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
1,48(m) 2H		
1,70(m)		
1,90(m)		
2,04(m)		les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,14(m)		+ les CH <sub>2</sub> équatoriaux du cyclohexyle
3,03(sl)		H <sub>4</sub> axial
3,93(sl)		H <sub>1</sub> axial
3,23(sl)	}	les CH <sub>2</sub> -N
3,67(supposé masqué)		
4,23(sl)		
4,75(m)		CH du cyclopentyle

56

	7,42 (m)	
	7,56 (m)	-phényle-
	8,14 (s)	N-CH-N
	7,97	
5	8,33	} H supposés mobiles
	9,26	

**EXEMPLE 8** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-benzène-sulfonamide.

- 10 Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzènesulfonamide.

On mélange 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 ci-dessus, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 157 mg de benzènesulfonamide et 390 mg de carbonate de césium (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et agite à une température d'environ 100°C pendant 2 heures. On ajoute 4 ml d'acide chlorhydrique 2N et 4 ml d'eau, extrait par 30 ml d'acétate d'éthyle, sèche, filtre et évapore à sec. On empâte alors dans 5 ml d'éther et sèche sous vide à environ 50°C. On obtient ainsi 237 mg de produit

20 attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-benzènesulfonamide.

On porte 570 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à une température d'environ 140°C puis ajoute 188 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et laisse à cette température pendant environ 5 heures. On laisse alors revenir à température ambiante. On ajoute 10 ml d'eau, essore et sèche sous vide à une température d'environ 50°C. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 70/30/1, on empâte dans 5 ml d'éther et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 40 mg de produit attendu sous forme de cristaux brun.

RMN dans DMSO

	1,32(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,48(m) 2H		
	1,67(m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
5	1,87(m) 2H		
	2,04(masqué)		
	3,04(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,56(tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
	4,70(m) 1H		CH du cyclopentyle
10	7,59(m) 3H	}	H aromatiques
	7,96(m) 1H		
	8,12(s) 1H		N=CH-N
	8,04		H supposés mobiles

**EXEMPLE 9 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-**  
**15 N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-(phénylméthyl)-**  
**9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : (.+-.)-2,6-dichloro-9-(1-méthylpropyl)-9H-purine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 3 et mélange  
 1,32 mg de dichloro-2,6-purine, 2,75 g de triphénylphosphine  
 20 (P(phényl)<sub>3</sub>), 35 ml de tétrahydrofuranne et 0,96 ml de 2-  
 butanol, agite à température ambiante et ajoute en environ 20  
 minutes 1,63 ml de DEAD (diéthylazodicarboxylate) et agite  
 une nuit à température ambiante. On verse sur 10 ml d'une  
 solution 1 M de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> extrait par 3 fois avec 10 ml  
 25 d'acétate d'éthyle, lave avec 10 ml d'eau puis avec 5 ml de  
 chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et  
 évapore à sec. Après chromatographie sur silice avec pour  
 éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion  
 de 90/10 puis une autre chromatographie sur silice avec pour  
 30 éluant cyclohexane/acétate d'éthyle/chlorure de méthylène en  
 proportion de 70/15/15, on obtient 1,27 g de produit attendu  
 sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : (.+-.)-2-chloro-9-(1-méthylpropyl)-N-(phényl-  
 méthyl)-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 et mélange 161 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 3 ml de butanol et 0,132 ml de benzylamine et chauffe à une température d'environ 90 à 110°C pendant environ 5 heures. On laisse alors revenir à température ambiante, laisse cristalliser, dilue par 10 ml d'isopropanol, essore, lave par 10 ml d'isopropanol et sèche sous vide à environ 50°C. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 50/50, on obtient ainsi 179 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 3 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 et porte 388 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à une température de 150°C et rajoute 107 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus et laisse à une température de 140 à 150°C pendant environ 17 heures puis laisse revenir à température ambiante. On reprend alors avec 10 ml d'acétate d'éthyle/eau en proportion de 50/50, laisse décanter, ré-extrait par 2X10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2, on ajoute 10 ml d'une solution 1M d'acide m tartrique dans l'éthanol et laisse cristalliser. Puis on essore, lave avec 2X1 ml d'éthanol et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 78 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

30 RMN dans DMSO

0,73(t) 3H	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3$
1,69 à 1,99(m)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3$
1,44(d)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3$
4,27(m) 1H	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-CH}$



59

1,11 à 1,41 (m)	les H axiaux du cyclohexyle
1,91 (d)	les H équatoriaux du cyclohexyle
2,95 (t)	H <sub>4</sub> axial
3,58 (m)	H <sub>1</sub> axial
5 4,59 (sl) 2H	phényle-CH <sub>2</sub> -NH
6,17 (d) <1H	NH-CH
7,19 (m) 1H	} H aromatiques
7,28 (m) 2H	
7,34 (m) 2H	
10 7,77-7,74	N=CH-N
9,24	} H supposés mobiles
7,81	

**EXEMPLE 10 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-amino-cyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino)-éthyl)-**

**15 4-méthyl-benzènesulfonamide.**

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-méthyl-benzènesulfonamide.

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 3 ml de chlorure de méthylène, 0,17 ml de NEt<sub>3</sub> (triéthylamine) et 230 mg de chlorure de l'acide 4-méthyl-benzènesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ une demi-heure. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 2 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml d'eau, sèche et évapore. On empâte à l'éther, essore et sèche. On obtient ainsi 345 mg de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-((2-((4-amino-cyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino)-éthyl)-4-méthyl-benzènesulfonamide.

On mélange 320 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 844 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures puis descend à 80°C, ajoute alors 5 ml AcOEt, puis 10 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante, extrait avec 2x10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml de solution de chlorure de

60

sodium saturée puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 90/10/1, on ajoute 1,5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse  
 5 cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide. On obtient ainsi 173 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

	1,39(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
10	1,53(m) 2H		
	1,71(m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,90(m) 2H		
	2,07(masqué)		
	2,18(m) 2H		
15	2,34(s) 3H		phényle-CH <sub>3</sub>
	3,10(m) 3H		1(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH + H <sub>4</sub> supposé axial
	3,71(m) 3H		1(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH + H <sub>1</sub> supposé axial
	4,76(m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,29 2H	}	-phényle-SO <sub>2</sub>
20	7,652H AA'BB'		
	8,10(sl) <3H		NH <sub>2</sub> + N=CH-N
	7,54		
	8,26		
	8,81		H supposés mobiles

25 **EXEMPLE 11** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

Stade 1 : (.+-.)-4-[[2-chloro-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

30 On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 181 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 3 ml de butanol et en utilisant 124 ml de 4-amino-benzoate d'éthyle à la place de la benzylamine. On obtient ainsi 214 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

2,31 (m)		
2,55 (m) 2H		CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
3,91 (m) 2H		O-CH <sub>2</sub> -CH
5 5,22 (m) 2H		O-CH <sub>2</sub> -CH
3,86 (m) 1H	}	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
4,14 (m) 1H		
1,33 (t)		
4,30 (q)		CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
10 7,95 à 8,03 AA'BB'		N-phényle-C=
8,41 (s) 1H		N=CH-N
10,71 (s)		=C-NH

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-y]-amino]-15 benzoate d'éthyle.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 600 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/triéthylamine (TEA) en proportion de 95/5, ou salifie par 1 à 2 ml d'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol. On dilue dans 3 ml d'acétate d'éthyle, laisse deux heures à température ambiante, essore, lave avec 5 ml d'acétate d'éthyle et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 110 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.

RMN dans DMSO

1,32 (t)		CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
4,30 (q)		CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1,30 à 1,60		les H axiaux du cyclohexyle
30 2,07		les H équatoriaux du cyclohexyle
2,36 (m)	}	CH <sub>2</sub> en 4
2,50 (m)		
3,02		CH <sub>2</sub> -N+
3,69		CH-NC=

	3,86(m)	}	CH <sub>2</sub> en 5
	4,13(m)		
	3,97(m)	}	CH <sub>2</sub> en 2
5	4,05(m)		
	5,17(sl)		H <sub>3</sub>
	7,96 à 8,17		-phényle-O-
	8,17		faible absorption mobile NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
	9,11(s) à 11,07(s)		NH
10	7,56		autres H mobiles

**EXEMPLE 12 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine.**

On mélange 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 10 ml de butanol et 690 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 150°C pendant environ 4 jours. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 70/25/05. On salifie par une solution de HCl à 1,4N dans l'éthanol et on obtient ainsi 60 mg de produit attendu.

**20 RMN dans DMSO**

	1,25 à 1,55	les H axiaux du cyclohexyle
	1,60 à 2,23	les H équatoriaux du cyclohexyle et les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	3,11	CH <sub>2</sub> -+N
25	3,77	=C-NH-CH <sub>2</sub> -
	3,05	} =C-N-CH <sub>2</sub>
	3,68(1)	
	4,77(sl)	N=C-N-CH
	8,16(sl)	H mobiles

**30 EXEMPLE 13 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans-(+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : (+-.)-2-chloro-N-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine.

63

On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 133 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 2 ml de butanol et en utilisant 0,2 mg de 3-iodo-benzenemethanamine (1,1 éq) à la place de la benzylamine. On obtient ainsi 208 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans CDCl<sub>3</sub>

	2,16(m)	}	CH <sub>2</sub> en 4
	2,61(m)		
	3,97(m)	}	CH <sub>2</sub> en 5
10	4,19(m)		
	3,98(m)	}	CH <sub>2</sub> en 2
	4,09(d1)		
	5,31(m)		H <sub>3</sub>
	6,57(s1)		NH
15	7,07(t)		H <sub>5</sub> '
	7,34(d)		
	7,62(d)		H <sub>4</sub> ' et H <sub>6</sub> '
	7,73(s1)		H <sub>2</sub> '
	7,90(s)		CH=N

20 Stade 2 : (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanedioate de trans(.+-.)-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 187 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 470 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/Ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification avec une solution 1m d'acide m. tartrique dans l'éthanol, on abandonne une nuit à température ambiante, essore, lave avec 10 ml d'acétate d'éthyle et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 137 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

1,29(m)	les CH <sub>2</sub> axiaux du cyclohexyle
1,93(d)	les CH <sub>2</sub> équatoriaux du cyclohexyle

	2,27(m)	}	2H	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
	2,40(m)			
	2,95(tl) 1H		H <sub>4</sub>	axial
5	3,60(m) 1H		H <sub>1</sub>	axial
	3,77 à 4,00		4H	en excès
	4,08 1H		les CH <sub>2</sub>	-O
	4,56(sl) 2H		phényle-CH <sub>2</sub>	-NH
	4,94(m) 1H		-N-CH	-CH <sub>2</sub> -O
10	6,31(d) <1H		NH	-CH
	7,11(t) 1H		H <sub>5</sub> '	
	7,35(d) 1H	}	H <sub>4</sub> ' , H <sub>6</sub> '	
	7,57(d) 1H			
	7,71(s) 1H		H <sub>2</sub> '	
15	7,73(s) 1H		N=CH	-N
	7,99		H	supposé mobile

**EXEMPLE 14 : Sel de sodium de l'acide trans-4((2-(4-amino-cyclohexyl)-amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)-benzoïque.**

- 20 On introduit à température ambiante 240 mg du produit de l'exemple 6, 10 ml d'éthanol puis 1 ml de soude (.-.-)-2-chloro-N-propyl-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine, agite à température ambiante pendant environ 20 heures , chauffe à environ 95°C pendant environ 3 heures puis laisse
- 25 une nuit à température ambiante puis évapore à sec. On empâte dans l'acide acétique puis l'éther, sèche à environ 50 °C et obtient ainsi 244 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

- 30 1,17(m) 2H }  
 1,26(m) 2H } les H axiaux du cyclohexyle  
 1,67(m)  
 1,83(m)  
 1,98(m) 12H les H équatoriaux du cyclohexyle +

65

2,08 (m)	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,53 (masqué)	H <sub>4</sub> axial
3,65 (ml) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,68 (m) 1H	CH du cyclopentyle
5 6,43 (d) <1H	-HN-CH-
7,76 2H	} AA' BB' NH-phényle-CHO
7,91 2H	
7,88 (s) 1H	-N=CH-N-
9,28	H supposé mobile

- 10 **EXEMPLE 15** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine.

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-N-propyl-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine.

- 15 On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 181 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 3 ml de butanol et en utilisant 0,062 ml de 1-propanamine à la place de la benzylamine. On obtient ainsi 136 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

20 RMN dans DMSO

1,02 (t)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
1,71 (m)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
3,59 (m)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
2,17 (m)	} CH <sub>2</sub> en 4
25 2,61 (m)	
3,99 (m)	} CH <sub>2</sub> en 2
4,09 (dl)	
3,99 (m)	} CH <sub>2</sub> en 5
4,19 (m)	
30 6,04 et 5,80	NH dédoublé
7,89 (s)	CH=N

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 109 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 445 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 5 98/2, on salifie par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol. On obtient ainsi 78 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

	0,94(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-
10	1,65(m) 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	3,58(sl, masqué)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	1,37 à 1,52	les H axiaux du cyclohexyle
	2,08	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,05(nl) 1H	H <sub>4</sub> axial
15	3,72(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
	8,12(sl)	N=CHN = H mobiles (NH <sub>2</sub> )
	9,32(sl) <1H	H mobile

**EXEMPLE 16** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-(1-méthyléthyl)-  
20 benzènesulfonamide.

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 et mélange 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de  
25 diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et 199 mg de 4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide  
30 chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec. On cristallise dans 5 ml d'éther, essore et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 187 mg de produit attendu sous forme de cristaux incolores.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclo-



67

hexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-(1-méthyléthyl)-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 456 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 168 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température de 150°C pendant environ 3 heures 30 puis laisse alors revenir à température ambiante. On ajoute 10 ml d'eau, essore, lave avec 5 ml d'eau et sèche sous vide à une température d'environ 50°C. On acidifie à pH=4-5, extrait par 10 ml d'acétate d'éthyle puis évapore à sec le produit dans la phase aqueuse. On dissout dans 5 ml d'éthanol, ajoute 5 ml d'éthanol/acide chlorhydrique 1,4N, évapore à sec, empâte dans 5 ml d'éther et obtient ainsi 42 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

1,22(d) 6H	CH <sub>3</sub> -CH	
2,98(m) 1H	CH <sub>3</sub> -CH	
1,33(m) 2H	} les H axiaux du cyclohexyle	
1,53(m) 2H		
1,68(m) 2H		
1,88(m) 2H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle	
2,06(m) 8H	+ les CH <sub>2</sub> équatoriaux du cyclohexyle	
3,00(masqué)	H <sub>4</sub> axial	
25 3,57(m)	H <sub>1</sub> axial	
4,71(m) 1H	CH du cyclopentyle	
7,43 2H	} AA' BB' iPr-phényle-SO <sub>2</sub> -	
7,88 2H		
8,11(s) 1H	N=CH-N	
30 5,10	} H supposés mobiles	
8,22		

**EXEMPLE 17** : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[4-méthoxyphényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[4-méthoxy-phényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de 5 méthanol, 0,2 ml de 4-méthoxy-benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique et 100 mg de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant environ 6 heures. On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H<sub>2</sub>O, puis 5 ml d'une solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant Après chromatographie sur silice 10 avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ammoniaque en proportion de 90/10/1. On obtient ainsi 208 mg de produit attendu.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[4-méthoxyphényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

15 On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 186 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 490 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C pendant 10 heures. On purifie sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (85/15/1,5) puis salifie par une solution 20 d'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol. On obtient ainsi 60 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,38(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,55(m) 2H		
25	1,71(m)	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,90(m)		
	2,05(masqué)		
	2,17(m)		
	2,06(m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
30	3,04(m,1)		H <sub>4</sub> axial
	3,23(s1) 2H	}	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	3,99(s1) 2H		
	3,71(m)		H <sub>1</sub> axial
	3,78(s)		O-CH <sub>3</sub>

69

4,15(s) 2H	NH-CH <sub>2</sub> -phényle
4,77(m)	CH du cyclopentyle
6,96 2H	} O-phényle-
7,51 2H AA'BB'	
5 8,24(s) 1H	N=CH-N-
8,12	} H supposés mobiles
8,70	
9,42	

**EXEMPLE 18** : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-

10 9-cyclopentyl-N6-[2-[[ (7-méthoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[ (7-méthoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de

15 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 250 mg de 7-méthoxy-1,3-benzodioxole-5-carboxaldéhyde à la place du benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique et 0,4 ml de tétrahydrofur et laisse pendant 4 heures à température ambiante. On ajoute alors 100 mg de

20 NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant environ 3 heures. On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H<sub>2</sub>O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en

25 proportion de 90/10/1, on obtient ainsi 311 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[ (7-méthoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

30 On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 65 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 743 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe à environ 140°C pendant 3 heures. On traite par 10 ml d'eau et extrait à 2X10 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 10 ml de NaCl (solution aqueuse

70

saturée) et sèche sur  $\text{MgSO}_4$ . On salifie avec  $\text{HCL/EtOH}$  1,4N, filtre lave avec 5 ml  $\text{EtOH}$  puis sèche à  $\sim 50^\circ\text{C}$ . On obtient ainsi 161 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

5	1,35(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,53(m) 2H		
	1,70(m) 2H	}	les $\text{CH}_2$ du cyclopentyle
	1,89(m) 2H		
	2,06(masqué)		
10	2,15(m) 2H		

	3,03(m,1) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,21(sl) 2H	} NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	3,96(sl)	
15	3,70(tl)	H <sub>1</sub> axial
	3,83(s)	O-CH <sub>3</sub>
	4,12(s) 2H	NH-CH <sub>2</sub> -phényle
	4,76(m) 1H	CH du cyclopentyle
	6,01(s) 2H	O-CH <sub>2</sub> -O
20	6,84(d)	} H <sub>4</sub> , H <sub>6</sub>
	6,96(d)	
	8,24(s) 1H	N=CH-N-
	9,42	} H supposés mobiles
	8,63	
25	8,08	

**EXEMPLE 19** : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-chloro-3-trifluorométhyl)-phényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[[[4-chloro-3-(trifluorométhyl)-phényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 292 mg de 4-chloro-3-(trifluorométhyl)benzaldéhyde à la place du benzaldéhyde et 0,2 ml d'acide acétique puis

71

agite à température ambiante pendant environ 3 heures. On ajoute alors 100 mg de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  et agite à température ambiante pendant environ 3 heures. On rajoute 10 ml  $\text{AcOEt}$ , lave par 2X5 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , puis 5 ml de solution aqueuse saturée de  $\text{NaCl}$ . On sèche et évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 90/10/1, on obtient 367 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

- 10 Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[[4-chloro-3-(trifluorométhyl)-phényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 320 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 770 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ  $140^\circ\text{C}$  pendant 3 heures. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/25/1,5 on salifie avec  $\text{HCl/EtOH}$  1,4N, filtre, lave avec 5 ml  $\text{EtOH}$  puis sèche à  $50^\circ\text{C}$ . On obtient ainsi 166 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,35(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,54(m) 2H		
	1,70(m) 2H	}	les $\text{CH}_2$ du cyclopentyle
25	1,90(m) 2H		
	2,03(masqué)		
	2,16(m) 2H		
	2,03(m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,03(m,1) 1H		$\text{H}_4$ axial
30	3,72(t1)		$\text{H}_1$ axial
	9,28(sl) 2H		
	4,00(sl)		$\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}$
	4,34(sl) 2H		$\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{phényle}$
	4,78(m) 1H		CH du cyclopentyle

7,94 (dd) 1H      H<sub>5'</sub>  
7,77 (d) 1H      H<sub>6'</sub>  
8,15 (d) 1H      H<sub>3'</sub>  
8,33 (s) 1H      N=CH-N-

5 8,11 }  
8,84 } H supposés mobiles  
9,73 }

**EXEMPLE 20 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[(diphénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 141 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 2 ml de méthanol, 0,7 ml (15 éq) de benzaldéhyde et 0,1 ml d'acide acétique puis agite à température ambiante pendant environ 3 heures. On ajoute alors 55 mg de cyanoborohydrure de sodium (NaBH<sub>3</sub>CN) et agite à température ambiante pendant 1 heure. On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H<sub>2</sub>O, puis 5 ml de solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 70/30, le produit obtenu est empâté dans l'hexane et on obtient ainsi 143 mg de produit attendu.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 90 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 222 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 2 heures . Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5 on

73

salifie avec HCl/EtOH 1,4N , filtre, lave avec 5 ml d'EtOH  
puis sèche à ~ 50°C.

RMN dans DMSO

	1,37(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
5	1,53(m) 2H		
	1,72(m)		
	1,90(m)		
	2,04(m)		les H équatoriaux du cyclohexyle et
	2,18(m)		les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
10	3,04(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,24(sl) 2H	}	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	3,97(tl)		
	3,68(tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
	4,29(sl) 2H		NH-CH <sub>2</sub> -phényle
15	4,75(m) 1H		=C-N-CH
	7,34(m)	}	les aromatiques
	7,61(sl) 10H		
	8,19		N=CH-N-
	8,08	}	H supposés mobiles
20	8,68		

**EXEMPLE 21 : Dichlorhydrate de l'acide trans-4-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-méthyl]-benzoïque**

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir de  
25 741 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane que l'on chauffe à  
environ 140°C puis ajoute 500 mg du produit obtenu au stade 2  
de l'exemple 1 et laisse à cette température pendant environ  
3 heures puis laisse revenir à température ambiante. On  
rajoute 5 ml H<sub>2</sub>O, puis filtre. On reprend le précipité dans 10  
30 ml d'éthanol puis ajoute 3 ml d'acide chlorhydrique à 1,4N  
dans l'éthanol, filtre l'insoluble et évapore à sec. On  
empâte le résidu à l'éther, sèche à température ambiante et  
obtient ainsi 45 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,34 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,48 (m) 2H		
	1,702H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,892H		
5	2,01 masqué		
	2,17 2H		
	2,01 (m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,01 (sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,68 (tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
10	4,76 (m) 1H		CH du cyclopentyle
	4,91 (sl) 2H		HN-CH <sub>2</sub> -phényle
	7,50 2H	}	AA' BB' phényle-CHO
	7,91 2H		
	8,01	}	H supposés mobiles
15	9,26		

**EXEMPLE 22** : Trichlorhydrate de trans 4-[[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-amino]-méthyl]-benzoate de méthyle.

Stade 1 : 4-[[[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-amino]-méthyl]-benzoate de méthyle.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 230 mg de 4-formyl-benzoate de méthyle à la place du benzaldéhyde et 0,2 ml d'acide acétique puis agite à température ambiante pendant 5 heures. On ajoute alors 100 mg de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant environ 1 heure. On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H<sub>2</sub>O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 95/05/0,5, on obtient 260 mg de produit attendu.



Stade 2 : Trichlorhydrate de trans 4-[[[2[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-amino]-méthyl]-benzoate de méthyle.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 256 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 700 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 4 heures. On extrait alors par 3x10 ml d'acétate d'éthyle et lave par 10 ml de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on salifie avec HCl/EtOH 1,4N, filtre lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C. On obtient ainsi 70 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

15	1,38(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,52(m) 2H		
	1,70-1,89	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,06 (masqué)-2,17		
	2,04(m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
20	3,04(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,28(sl) 2H	}	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	4,00(sl)		
	3,72(tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
	4,32(sl) 2H		NH-CH <sub>2</sub> -phényle
25	4,77		CH du cyclopentyle
	3,88(s)		CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
	7,74 2H		
	7,98 2H AA' BB'		phényle-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	7,69 2H		
30	7,89 2H AA' BB'		phényle-CO <sub>2</sub> H
	8,33		N=CH-N

8,13  
8,90  
9,48  
9,68

} H supposés mobiles

5 **EXEMPLE 23** : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-cyanophényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[[4-cyanophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-amine.

10 On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 184 mg de 4-cyano-benzaldéhyde à la place du benzaldéhyde, 4 ml de méthanol et 0,2 ml d'acide acétique et 0,5 ml de tétrahydrofurane puis agite à température ambiante pendant  
15 environ 5 heures. On ajoute alors 100 mg de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant 1 heure. On rajoute 10 ml AcOET, lave par 2X 5 ml H<sub>2</sub>O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de  
20 méthylène/méthanol/hydroxylamine en proportion de 95/05/0,33, on obtient 347 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[4-cyanophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-  
25 2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 250 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 720 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 4 heures. On reprend avec 10 ml H<sub>2</sub>O et extrait alors  
30 3X10 ml d'acétate d'éthyle et lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/hydroxylamine en proportion de (85/15/1,5), on salifie avec HCl/EtOH 1,4N, filtre lave avec 5 ml EtOH puis sèche à

77

~ 50°C. On obtient ainsi 222 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,36(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,55(m) 2H		
5	1,70(m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,89(m) 2H		
	2,05(masqué)		
	2,17(m) 2H		
	2,04(m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
10	3,04(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,73(tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
	3,28(sl) 2H	}	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	4,02(sl) 2H		
	4,33(sl) 2H		NH-CH <sub>2</sub> -phényle
15	4,78(m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,83 2H	}	phényle-CN
	7,88 2H AA'BB'		
	8,39(sl) 1H		N=CH-N
	8,19	}	H supposés mobiles
20	9,02		

**EXEMPLE 24** : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[3,4-5-triméthoxyphényle]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[3,4,5-triméthoxyphényle]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 275 mg de 3,4,5 triméthoxybenzaldéhyde à la place du benzaldéhyde, 4 ml de méthanol et 0,2 ml d'acide acétique puis agite à température ambiante pendant 5 heures. On ajoute alors 100 mg de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant environ 1 heure. On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H<sub>2</sub>O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur silice

78

avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 95/05/0,33, on obtient 305 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[3,4-5-triméthoxyphényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 297 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 735 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 3 heures 30. On verse sur 10 ml H<sub>2</sub>O et extrait alors par 3X10 ml d'acétate d'éthyle et lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on salifie avec HCl/EtOH 1,4N, filtre lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C.

RMN dans DMSO

	1,38 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,52 (m) 2H		
20	2,07 (m)		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04 (ml) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,73 (masqué partiellement)		H <sub>1</sub> axial
	1,70	}	les C-CH <sub>2</sub> C
	1,98		
25	2,18		
	4,78		N-CH N-cyclopentyle
	3,24 (ml) 2H	}	NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
	4,02 (sl) 2H		
	3,68 (s)	}	O-CH <sub>3</sub>
30	3,80 (s) 3H		
	4,15		N-CH <sub>2</sub> -C=H <sub>2</sub> les CH du cycle tétrasubstitué
	8,11 (l)-8,35 (l) 1H		N=CH-N

5,48  
7,75  
8,11  
8,99  
5 9,57

} H supposés mobiles

**EXEMPLE 25** : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[ (4-chlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[[ (4-chlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 197 mg de 4-chlorobenzaldéhyde à la place du benzaldéhyde, 4 ml de méthanol et 0,2 ml d'acide acétique puis agite à température ambiante 5 heures. On ajoute alors 100 mg de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant environ 1 heure. On rajoute 10 ml AcOEt, lave par 2X 5 ml H<sub>2</sub>O, puis 5 ml solution aqueuse saturé de NaCl. On sèche et évapore le solvant. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 95/05/0,33, on obtient 258 mg de produit attendu.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[ (4-chlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 7 à partir de 242 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 680 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures 30. On verse sur H<sub>2</sub>O puis extrait alors par 3x10 ml d'acétate d'éthyle et lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on salifie avec HCl/EtOH 1,4N, filtre lave avec 5 ml EtOH puis sèche à ~ 50°C.

RMN dans DMSO		
	1,37(m) 2H	}
	1,54(m) 2H	
	1,70(m) 2H	}
5	1,89(m) 2H	
	2,05(masqué)	
	2,17(m) 2H	
	2,05(m)	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,05(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
10	3,25(sl) 2H	}
	3,99(sl) 2H	
	3,77(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
	4,12(sl) 2H	HN-CH <sub>2</sub> -phényle
	4,78(m) 1H	CH du cyclopentyle
15	7,47 2H	}
	7,63 2H AA'BB'	
	8,35(sl) 1H	N=CH-N
	8,13	}
	8,91	
20	9,61	

**EXEMPLE 26 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-bromo-benzène-sulfonamide.**

**Stade 1 : 3-bromo-N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-2-amino]-benzènesulfonamide.**

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et 236 mg de 3-bromo-benzènesulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec. On empâte dans 5 ml d'éther,essore et sèche à

81

température ambiante. On obtient ainsi 356 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2: Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-bromo-benzène-

5 sulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 319 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température de 150°C pendant 10 une nuit. On laisse alors revenir à température ambiante puis chromatographie sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>CL/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (70/30/1), on ajoute alors 4ml d'éthanol et 4ml d'éthanol/acide chlorhydrique 1,4N, évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther/acétate d'éthyle en proportion de 50/50 et sèche sous 15 vide à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 231 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

	1,34(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,50(m) 2H		
20	1,68(m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,87(m) 2H		
	2,07(masqué)		
	2,07		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,05(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
25	3,60(tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
	4,71(m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,54(t) 1H		H <sub>5</sub> '
	7,80(ddd) 1H		H <sub>6</sub> '
	7,95(dt) 1H		H <sub>4</sub> '
30	8,09(t) 1H		H <sub>2</sub> '
	8,18(sl)		N=CH-N
	8,14		H supposés mobiles

**EXEMPLE 27** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-(trifluorométhyl)-benzènesulfonamide.

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-3-trifluorométhyl-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) et 225 mg de 3-trifluorométhyl-benzènesulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec. On empâte dans 10 ml d'éther, essore et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 273 mg de produit attendu sous forme de cristaux incolore.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-3-(trifluorométhyl)-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 286 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 222 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température de 150°C pendant 3 heures, puis à 110°C pendant une nuit puis à 150°C pendant 2 heures. On laisse alors revenir à température ambiante puis chromatographie sur silice avec pour éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (70/30/1), on ajoute alors 5ml d'éthanol et 4ml d'éthanol/acide chlorhydrique 1,4N, évapore à sec, empâte dans 5 ml d'éther/acétate d'éthyle en proportion de 50/50 et sèche sous vide à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 166 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

1,33 (m) 2H

1,49 (m) 2H

} les H axiaux du cyclohexyle



	1,67(s1) 2H	
	1,86(s1) 2H	
	2,08(masqué)	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,05	les H équatoriaux du cyclohexyle
5	3,04(s1) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,60(t1) 1H	H <sub>1</sub> axial
	4,71(s1) 1H	CH du cyclopentyle
	7,82(t1) 1H	H <sub>5</sub> '
	7,96(d1) 1H	H <sub>4</sub> '
10	8,24(m) 2H	H <sub>6</sub> ', H <sub>2</sub> '
	8,16(masqué)	N=CH-N
	8,16	H supposés mobiles

**EXEMPLE 28 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-(1,1-diméthyléthyl)-benzènesulfonamide.**

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-4-(1,1-diméthyléthyl)-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et 213 mg de 4-(1,1-diméthyléthyl)-benzène-sulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 4 heures. On laisse revenir à température ambiante et ajoute 4 ml d'acide chlorhydrique 2N et 5ml d'eau, extrait par 40 ml d'acétate d'éthyle, sèche et évapore à sec. On empâte dans 10 ml d'éther, essore et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 253 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-(1,1-diméthyléthyl)-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 286 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 217 mg du produit obtenu au stade 1

ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 5 heures. On laisse alors revenir à température ambiante puis chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 70/30/1. On dissout dans 10 ml d'éthanol, ajoute alors 4ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 107 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

10	1,31(s)	tBu	
	1,34(masqué partiellement)		} les H axiaux du cyclohexyle
	1,54(m)		
	1,69(m)	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,88(m)		
15	2,05(masqué)		
	2,05		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,58(tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
	4,71(m) 1H		CH du cyclopentyle
20	7,59 2H	}	AA'BB' O <sub>2</sub> S-phényle-tBu
	7,89 2H		
	8,16(sl) >3H		N=CH-N + H supposés mobiles

**EXEMPLE 29 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N<sub>2</sub>-(4-aminocyclohexyl)-N<sub>6</sub>-propyl-9-(tétrahydro-3-thiényle)-9H-purin-6-amine.**

25 Stade 1 : 2-chloro-N-propyl-9-(tétrahydro-3-thiényle)-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 0,100 ml de 1-propanamine à la place de la benzylamine et porte à une température d'environ 80 à 85°C pendant 24 heures. On laisse revenir à température ambiante, évapore à sec, empâte dans 10 ml d'acétate d'éthyle à température ambiante, essore, lave avec 10 ml et sèche sous

85

vide à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 123 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-propyl-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-2,6-  
5 diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 106 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, porte à une température d'environ 140 à 145°C pendant environ 6 heures puis laisse  
10 revenir à température ambiante. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient 30 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.

15 RMN dans DMSO

0,94(t) 3H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-
1,64(m) 2H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
3,55(masqué)	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH
1,43(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
20 2,07(tl) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
2,43(m) masqué	S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
2,98(m) 2H	S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
3,05(masqué)	H <sub>4</sub> supposé axial
3,72(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
25 3,27(m)	S-CH <sub>2</sub> -CH
5,03(m) 1H	S-CH <sub>2</sub> -CH
8,01(sl) 3H	N=CH-N + H mobiles
8,18(sl)	} H mobiles
9,06(sl)	

30 EXEMPLE 30 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-N-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-6-amine.

86

On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 0,114 ml de 3-iodo-benzenemethanamine à la place de la benzylamine et porte à une température d'environ 80 à 85°C pendant environ 30 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue par 3ml d'isopropanol, place environ une heure à une température d'environ 0°C, essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle à la proportion 90/10, on obtient ainsi 173 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc-jaune.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(+.-)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 330 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 137 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, porte à une température d'environ 140 à 145°C pendant environ 6 heures puis laisse revenir à température ambiante et laisse une nuit. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, on essore, lave et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 74 mg de produit attendu sous forme de cristaux brun-rosé.

RMN dans DMSO

1,35(m)	}	les H axiaux du cyclohexyle	
1,49(m) 4H			
2,02(dl) 4H			les H équatoriaux du cyclohexyle
2,42	}	S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	
2,54 en partie masqué			
2,97(m) 3H			S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> + H <sub>4</sub> supposé axial
3,27(m) 2H			S-CH <sub>2</sub> -CH
3,71(tl) en partie masqué		H <sub>1</sub> axial	

		87
4,80(sl) 2H		NH-CH <sub>2</sub> -phényle
5,05(m) 1H		N-CH-CH <sub>2</sub> -S-
7,16(t) 1H		H <sub>5</sub> '
7,45(d) 1H	}	H <sub>4</sub> ', H <sub>6</sub> '
5 7,64(d) 1H		
7,80(s) 1H		H <sub>2</sub> '
8,04(sl) >2H		N=CH-N + H supposés mobiles
8,33(sl)	}	H supposés mobiles
9,37(sl)		

10 **EXEMPLE 31** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-phényl-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-N-phényl-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-6-amine.

15 On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 0,055 ml d'aniline à la place de la benzylamine et porte à une température d'environ 80 à 85°C pendant 20 heures. On laisse revenir à température ambiante,

20 dilue par 5 ml d'isopropanol, place environ une heure à une température d'environ 0°C, essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle à la proportion 90/10, on

25 obtient ainsi 173 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-phényl-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-2,6-diamine.

30 On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 536 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et 156 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, porte à une température d'environ 140 à 145°C pendant environ 4 heures 30 puis laisse revenir à température ambiante. Après purification sur silice

avec pour éluant méthanol/ammoniaque ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, on essore, lave et sèche à une température d'environ  $50^\circ\text{C}$ . On obtient ainsi 145 mg de produit attendu

5 sous forme de cristaux beige rosé.

RMN dans DMSO

	1,39(m)		
	1,52(m) 4H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	2,07 4H		les H équatoriaux du cyclohexyle
10	2,46(masqué)		
	2,60(m) 1H	}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$
	3,00(m) 3H		$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S} + \text{H}_4$ supposé axial
	3,32(m) 2H		$-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$
	5,13(m) 1H		$-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}$
15	3,71(m) 1H		$\text{H}_1$ axial
	7,11(t) 1H		
	7,39(t) 2H	}	H aromatiques
	7,94(d) 2H		
	8,08(sl) >2H		$\text{N}=\text{CH}-\text{N} + \text{H}$ mobiles
20	8,86		
	10,52	}	H supposés mobiles

**EXEMPLE 32 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-(tétrahydro-3-thiényle)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.**

25 Stade 1 : 4-((2-chloro-9-(tétrahydro-3-thiényle)-9H-purin-6-yl)-amino)-benzoate d'éthyle.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de butanol et en utilisant 100 mg de 4-aminobenzoate d'éthyle à

30 la place de la benzylamine et porte à une température d'environ  $80$  à  $85^\circ\text{C}$  pendant 30 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue par 3 ml d'isopropanol, place environ une heure à une température d'environ  $0^\circ\text{C}$ , essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche sous vide à une

89

température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle à la proportion 90/10, on obtient ainsi 202 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc-crème.

- 5 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-(tétrahydro-3-thiényle)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de 513 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane que l'on porte à une  
 10 température d'environ 70 à 75°C et ajoute 181 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, porte à une température d'environ 140 à 145°C pendant 4 heures 30 puis laisse revenir à température ambiante. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2  
 15 salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, on essore, lave par 10 ml d'éthanol et sèche à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 150 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

RMN dans DMSO

20	1,33(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O
	4,31(q)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O
	1,45(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	2,08(tl) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,43(dd)	} CH <sub>2</sub> en 4
25	2,58(dd)	
	2,98(m) 2H	CH <sub>2</sub> en 5
	3,00(masqué)	H <sub>4</sub> ' axial
	3,31(m) 2H	CH <sub>2</sub> en 2
	3,70(tl) 1H	H <sub>1</sub> ' axial
30	5,12(m) 1H	H <sub>3</sub>
	7,95 2H	} NH-phényle-C=O
	8,16 2H AB	
	8,08(masqué)	
		N=CH-N

8,08  
8,83  
10,73

} H supposés mobiles

**EXEMPLE 33** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-amino-  
5 cyclohexyl)-9-(tétrahydro-3-thienyl)-N6-[4-(trifluoro-  
méthoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-9-(tétrahydro-3-thiényl)-N-[4-(trifluoro-  
méthoxy)-phényl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 5 à partir de  
10 160 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 5, 3 ml de  
butanol et en utilisant 0,081 ml de 4-(trifluorométhoxy)-  
benzenamine à la place de la benzylamine et porte à une  
température d'environ 80 à 85°C pendant environ 20 heures. On  
laisse revenir à température ambiante, dilue par 3 ml  
15 d'isopropanol, place environ une heure à une température  
d'environ 0°C, essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche  
sous vide à une température d'environ 50°C. Après purifica-  
tion sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/  
acétate d'éthyle à la proportion 90/10, on obtient ainsi 203  
20 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclo-  
hexyl)-9-(tétrahydro-3-thiényl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-  
phényl]-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 5 à partir de  
25 186 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 513 mg de  
trans-1,4-diaminocyclohexane, porte à une température  
d'environ 140 à 145°C pendant 4 heures 30 puis laisse revenir  
à température ambiante. Après purification sur silice avec  
pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2  
30 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans  
l'éthanol, on essore, lave par 10 ml d'éthanol et sèche à une  
température d'environ 50°C. On obtient ainsi 117 mg de  
produit attendu sous forme de cristaux beige rosé.

RMN dans DMSO



	1,39(m)		
	1,52(m) 4H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	2,06(tl) 4H		les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,42(m)		
5	2,59(m)	}	S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
	2,99(m)		S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
	3,00(masqué)		H <sub>4</sub> supposé axial
	3,31(m)		S-CH <sub>2</sub> -CH
	5,10(m) 1H		S-CH <sub>2</sub> -CH
10	3,69(tl) 1H		H <sub>1</sub> supposé axial
	7,33 2H		
	8,09 2H AB	}	O-phényle-N
	8,04 >2H		N=CH-N + H mobiles
	8,60		
15	10,35	}	H supposés mobiles

**EXEMPLE 34** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-phényl-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H- purin-2,6-diamine.

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-N-phényl-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de 200 mg (0,77 mM) du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 et 3 ml de butanol et en utilisant 0,088 ml d'aniline (0,96 mmole) à la place de la benzylamine. On obtient ainsi 213 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-phényl-9-(tétrahydro-3-furanyl)-9H- purine-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de 198 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 716 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient 169 mg de produit attendu sous

forme de cristaux beige rosé

RMN dans DMSO

	1,39(m)	2H	
	1,53(m)	2H	les H axiaux du cyclohexyle
5	2,08(m)	4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,38(m)	1H	} O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
	2,55(masqué)		
	3,03(sl)	1H	H <sub>4</sub> axial
	3,73(tl)	1H	H <sub>1</sub> axial
10	3,89(m)	1H	} O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
	4,13(m)	1H	
	4,04(m)	2H	O-CH <sub>2</sub> -CH
	5,14(m)	1H	N-CH
	7,10(t)	1H	} H aromatiques
15	7,38(t)	2H	
	7,93(d)	21H	
	8,06(sl)	<3H	CH-N + NH <sub>2</sub>
	8,68 à 10,36		H mobiles

**EXEMPLE 35** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclo-  
 20 hexyl)-9-(tétrahydro-3-furanyl)-N6-[(4-trifluorométhoxy)-  
 phényl]-9H- purin-2,6-diamine.

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-9-(tétrahydro-3-furanyl)-N-[4-  
 (trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 2 à partir de  
 25 200 mg (0,77 mmoles) du produit obtenu au stade 1 de  
 l'exemple 2 et 3 ml de butanol et en utilisant 0,130 ml de  
 4-(trifluorométhoxy)-benzenamine (0,96 mmoles) à la place de  
 la benzylamine. On obtient ainsi 72 mg de produit attendu  
 sous forme de cristaux blancs.

30 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclo-  
 hexyl)-9-(tétrahydro-3-furalyl)-N6-[(4-trifluorométhoxy)-  
 phényl]-9H- purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 2 à partir de  
 153 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 433 mg de

93

trans-1,4-diaminocyclohexane. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient 114 mg de produit attendu sous

5 forme de cristaux blanc crème.

RMN dans DMSO

	1,38 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,51 (m) 2H		
	2,07 (tl) 4H		
			les H équatoriaux du cyclohexyle
10	2,36 (m) 1H	}	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
	2,50 (masqué)		
	3,03 (sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,70 (masqué)		H <sub>1</sub> supposé axial
	3,88 (masqué)	}	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
15	4,12 (m) 1H		
	4,02 (d) 2H		O-CH <sub>2</sub> -CH
	5,10 (m) 1H		N-CH
	7,31 2H	}	AA'BB' NH-phényle-OCF <sub>3</sub>
	8,09 2H		
20	8,00 (dl) <3H		N=CH-N + NH <sub>2</sub>
	8,41 (s) à 10,18 (s)		H mobiles

**EXEMPLE 36 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-propyl-9H-purin-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-(1-éthylpropyl)-N-propyl-9H-purin-6-

25 amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,129 ml de propylamine à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à

30 une température de 80 à 85°C pendant 5 heures. On laisse revenir à température ambiante, évapore à sec puis empâte dans 5 ml de pentane à température ambiante, essore, lave et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate

d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 145 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-propyl-9H-purin-2,6-diamine.

- 5 On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 121 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 489 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion
- 10 50/50, laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique 1,4N dans
- 15 l'éthanol, on obtient ainsi 114 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

- |                |   |
|----------------|---|
| 0,77(t) 6H     | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH                  |
| 0,95(t) 3H     | CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 20 1,39(m)     | } les H axiaux du cyclohexyle                         |
| 1,49(m) 4H     |   |
| 1,65(m) 2H     | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH |
| 1,92(m) 4H     | CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                      |
| 2,07(m) 4H     | les H équatoriaux du cyclohexyle                      |
| 25 3,05(sl) 1H | H <sub>4</sub> axial                                  |
| 3,56(sl)       | NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>  |
| 3,68(tl) 1H    | H <sub>1</sub> axial                                  |
| 4,19(m)        | N-CH  |
| 8,08(sl) 3H    | NH <sub>2</sub> + N=CH-N                              |
| 30 8,22 à 9,22 | H supposés mobiles                                    |

EXEMPLE 37 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-phényl-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-9-(1-éthylpropyl)-N-phényl-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg (0,77 mmoles) du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,088 ml (0,96 mmoles) d'aniline à la place de la benzylamine. On agite à 5 température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 22 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue par 4 ml d'isopropanol, laisse pendant deux jours à une température d'environ 0°C puis essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C 10 Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 104 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-phényl-9H-purin-2,6-diamine.

15 On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 97 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 350 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C environ 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 20 50/50, laisse décantier, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans 25 l'éthanol, on obtient ainsi 66 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

0,82(t) 6H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -
1,96(masqué)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
30 1,39(m)	} les H axiaux du cyclohexyle
1,52(m) 4H	
2,08(m)	les H équatoriaux du cyclohexyle
3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,70(tt) 1H	H <sub>1</sub> axial

- 4,32 (m)                      N-CH-CH<sub>2</sub>-
- 7,11                      }  
 7,39                      } H aromatiques  
 7,93                      }
- 5 8,03 (sl) >2H              NH<sub>2</sub> + N=CH-N
- 8,78 à 10,40              H mobiles

**EXEMPLE 38 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-éthoxy-benzènesulfonamide.**

- 10 Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-4-éthoxy-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et 201 mg de 4-éthoxy-benzènesulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche, filtre et évapore à sec. On empâte dans 10 ml d'éther et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 325 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

- Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-éthoxy-benzène-sulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 295 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 7 heures 30. Puis on laisse revenir à température ambiante. On chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 70/30/1 puis 90/10/1 pour purifier le produit. On ajoute alors 10 ml d'éthanol et 3ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, évapore

97

à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche sous vide à une température d'environ 60°C. On obtient ainsi 146 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

5	1,34 (masqué)	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,51 (m) 2H		
	1,34 (t)		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O
	4,12 (a) 2H		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O
	1,67 (m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
10	1,86 (m) 2H		
	2,05 (masqué)		
	2,05 (dl)		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,03 (sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,57 (tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
15	4,71 (m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,08 2H	}	O-phényle-SO <sub>2</sub> -
	7,89 2H AA'BB'		
	8,11		N=CH-N + NH <sub>2</sub>
	4,79	}	les H mobiles
20	8,27		

**EXEMPLE 39** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-bromo-benzène-sulfonamide.

Stade 1 : 4-bromo-N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-25 amino]-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et 236 mg de 4-bromo-benzènesulfonamide à la place du 30 benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche, filtre et évapore à sec. On empâte dans 10 ml d'éther et sèche à

température ambiante. On obtient ainsi 226 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-bromo-benzène-

5 sulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 228 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 182 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 8 heures. On chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 80/20/1, ajoute alors 10 ml d'éthanol, 4ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N et laisse une nuit. Puis on évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche sous vide à 15 une température d'environ 60°C. On obtient ainsi 74 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

	1,34(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,50(m) 2H		
20	2,07(m) 4H		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,58(tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
	4,70(m) 1H		N-CH du cyclopentyle
	1,68(m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
25	1,87(m) 2H		
	2,07(m) 4H		
	7,75	}	AA'BB' -phényle-
	7,88		
30	8,01(s)	}	N-CH=N + H mobiles
	8,03(sl) 3H		

EXEMPLE 40 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-méthyl-benzène-sulfonamide.



Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-4-méthyl-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4ml de diméthoxyéthane (DME), 390 mg de carbonate de césium ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) et 171 mg de 4-méthyl-benzènesulfonamide à la place du benzènesulfonamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, sèche, filtre et évapore à sec. On empâte dans 10 ml d'éther et sèche à température ambiante. On obtient ainsi 292 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-4-méthyl-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 285 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température d'environ 150°C, ajoute 196 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 7 heures. On chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 80/20/1, ajoute alors 8 ml d'éthanol, 4 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N et laisse une nuit. Puis on évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche sous vide à une température d'environ 60°C. On obtient ainsi 112 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

RMN dans DMSO

1,33(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
1,51(m) 2H		
1,68(m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
1,87(m) 2H		
2,06(m) 4H		

100

2,06(d1) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
3,02(s1) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,58(t1) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,71(m) 1H	CH du cyclopentyle
5 7,37 2H	} AA'BB' -phényle-SO <sub>2</sub>
7,85 2H	
8,12 <3H	N-CH=N + NH <sub>2</sub>
8,16(s) 1H	H mobile

**EXEMPLE 41** : Dichlorhydrate de trans-N<sup>2</sup>-(4-aminocyclohexyl-9-(1-éthylpropyl)-N<sup>6</sup>-[(3-iodophényl)-méthyl]-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-9-(1-éthylpropyl)-N-[(3-iodophényl)-méthyl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,123 ml de 3-iodo-benzèneméthanamine à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 22 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue par 4 ml d'isopropanol, laisse pendant trois heures à une température d'environ 0°C puis essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant cyclohexane/acétate d'éthyle/chlorure de méthylène en proportion de 70/15/15, on obtient 235 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N<sup>2</sup>-(4-aminocyclohexyl-9-(1-éthylpropyl)-N<sup>6</sup>-[(3-iodophényl)-méthyl]-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 226 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 565 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 50/50, laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et

101

évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4 N dans l'éthanol, on obtient 160 mg de produit attendu sous forme de 5 cristaux.

RMN dans DMSO

	0,79(t) 6H		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH
	1,93(m) 4H		CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH
	1,37(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
10	1,50(m) 2H		
	2,05(m) 4H		les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,03(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,70(tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
	4,24(m)		CH-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
15	4,83(sl) 2H		NH-CH <sub>2</sub> -phényle
	7,17(t) 1H		H <sub>5</sub> '
	7,46(d) 1H	}	H <sub>4</sub> ' H <sub>6</sub> '
	7,64(dt) 1H		
	7,82(s) 1H		H <sub>2</sub> '
20	8,04(sl) 3H		NH <sub>2</sub> + N=CH-N
	8,31 à 9,32		H mobiles

**EXEMPLE 42 : Dichlorhydrate de trans-N<sup>2</sup>-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N<sup>6</sup>-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine.**

25 Stade 1 : 2-chloro-9-(1-éthylpropyl)-N-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,13 ml de 4-(trifluorométhoxy)-  
 30 benzenamine à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 22 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue par 4 ml d'isopropanol, laisse pendant quatre

102

heures à une température d'environ 0°C puis essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant cyclohexane/acétate d'éthyle/chlorure de méthylène en proportion de 70/15/15, on obtient 169 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényle]-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 160 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 456 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 50/50 laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, on obtient 149 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

0,77 (t)	6H	(CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH
1,95 (m)		(CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH
1,34 (m)	2H	
1,50 (m)	2H	les H axiaux du cyclohexyle
2,03 (m)	4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
3,02 (sl)	1H	H <sub>4</sub> axial
3,64 (tl)	1H	H <sub>1</sub> axial
4,30 (m)	1H	CH-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
7,38		
8,09	2H AA' BB'	F <sub>3</sub> CO-phényle-N
8,07		NH <sub>2</sub> + N=CH-N
8,93 à 10,76		H supposés mobiles

**EXEMPLE 43** : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(1-éthylpropyl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

Stade 1 : 4-[[2-chloro-9-(1-éthylpropyl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 3 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 3 et 4 ml de butanol et en utilisant 158 mg de 4-amino-benzoate d'éthyle à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant 22 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue par 4 ml d'isopropanol, laisse pendant deux jours à une température d'environ 0°C puis essore, lave avec 10 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 209 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(1-éthylpropyl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle

On procède comme au stade 3 de l'exemple 3 à partir de 198 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 582 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et porte à une température de 140 à 150°C pendant 4 heures puis refroidit à 70-80°C et dilue alors avec 20 ml d'eau/acétate d'éthyle en proportion 50/50, laisse décanter, lave par 10 ml d'eau et 5 ml de chlorure de sodium en solution aqueuse saturée, sèche et évapore à sec. Après purification sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) en proportion de 98/2 et salification par de l'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, on obtient 184 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

RMN dans DMSO

0,80(t) 6H

CH3-CH2-CH

			104
	2,00 (q)	4H	CH3-CH <sub>2</sub> -CH
	1,39 (m)	2H	} les H axiaux du cyclohexyle
	1,53 (m)	2H	
	2,09 (m)	4H	
5	3,03 (sl)	1H	H <sub>4</sub> axial
	3,69 (ttl)	1H	H <sub>1</sub> axial
	4,32 (m)		N-CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> + O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
	1,34 (t)	3H	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
	7,96	2H	} AA' BB' =C-NH-phényle-CO <sub>2</sub>
10	8,15	2H	
	8,08		
	9,00 à 10,86		NH <sub>2</sub> + N=CH-N
			H supposés mobiles

**EXEMPLE 44** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(1-méthylpropyl)-9H-

15 purin-2,6-diamine.

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-N-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,128 ml de 3-iodo-benzènemethanamine à la place de la benzylamine. On porte à une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue avec 4ml d'isopropanol et place deux jours à une température d'environ 0°C. Puis on essore, 25 lave avec 10 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 290 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

30 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(3-iodophényl)-méthyl]-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 9 à partir de 279 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 720 mg de

105

trans-1,4-diaminocyclohexane. Après purification dans les mêmes conconditions que pour l'exemple 9, on salifie par 10 ml HCl/Ethanol 1,4N et évapore à sec. On obtient ainsi 232 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

5 RMN dans DMSO

0,80(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -
1,78à 2,00 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
1,27à 1,58(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,52(d) 3H	CH <sub>3</sub> -CH
10 2,03(m) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
3,03(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,69(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,49(m) 1H	N-CH-CH <sub>3</sub>
4,78(sl) 2H	NH-CH <sub>2</sub> -phényle
15 7,16(t)	H <sub>5</sub>
7,46(dl) 1H	
7,64(dt) 1H	H <sub>4</sub> , H <sub>6</sub>
7,80(sl) 1H	H <sub>2</sub>
8,06(sl) <3H	NH <sub>2</sub> + N=CH-N
20 8,41 à 9,42	H supposés mobiles

**EXEMPLE 45 : Trichlorhydrate de trans-N-(4-aminocyclohexyl)-2-[[[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-amino]-sulfonyl]-benzamide.**

Stade 1 : 2[[[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-amino]-sulfonyl]-benzoate d'éthyle.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,2 ml de triéthylamine et 400 mg de 2-(chlorosulfonyl)-benzoate de méthyle à la place de chlorure de l'acide 4-méthyl-benzènesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ 30 minutes. On ajoute alors 5 ml d'eau, extrait par 2 x 10 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de H<sub>2</sub>O, sèche et évapore. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de

106

méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 70/30, on obtient ainsi 129 mg de produit attendu.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N-(4-aminocyclohexyl)-2-[[[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-amino]-sulfonyl]-benzamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 111 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 262 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures puis descend à 80°C, ajoute alors par 5 ml AcOEt puis 10 ml d'eau à chaud, laisser revenir à température ambiante, extrait avec 2 X10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml de solution aqueuse de chlorure de sodium saturé puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 80/20/2,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec ml d'éther et sèche sous vide. On obtient ainsi 58 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

# 20 RMN dans DMSO

1,29 à 1,62 8H les H axiaux du cyclohexyle

1,71(m) 2H }

1,90(m) 2H | les CH<sub>2</sub> du cyclopentyle

2,07(masqué) |

25 2,18(m) 2H }

2,07(m) 8H les H équatoriaux du cyclohexyle

3,02(sl) >2H en excès les H<sub>4</sub>-H<sub>4</sub>' axiaux

3,18(m) 2H }

3,11(masqué) } les CH<sub>2</sub>-NH

30 3,71(masqué) 3H les H<sub>1</sub>-H<sub>1</sub>' supposés axiaux

4,76(m) 1H CH du cyclopentyle

7,42(dd) 1H }

7,58(m) 2H } H aromatiques



107

	7,84 (dd) 1H	
	8,17	les NH <sub>2</sub> + N=CH-N
	7,02	} H supposés mobiles
	8,23	
5	8,37	
	8,83	

**EXEMPLE 46** : Dichlorhydrate de trans-N-(2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl)-trifluorométhanesulfonamide.

10 **Stade 1** : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-trifluorométhanesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 3 ml de chlorure de méthylène, 0,17 ml de triéthylamine, 0,128 ml de  
 15 chlorure de l'acide trifluorométhanesulfonique à la place du Chlorure de l'acide 4-méthyl-benzènesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et  
 20 évapore. On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane essore, et sèche. On obtient ainsi 315 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

**Stade 2** : Dichlorhydrate de trans-N-(2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl)-  
 25 trifluorométhanesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 292 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 810 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures puis descend à 80°C, ajoute 5 ml  
 30 AtOEt puis 10 ml d'eau à chaud, laisser revenir à température ambiante, extrait avec 2X10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de

108

85/15/1,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide. On obtient ainsi 167 mg de produit attendu sous forme de solide blanc.

5 RMN dans DMSO

	1,38(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,52(m) 2H		
	1,70(m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,90(m) 2H		
10	2,03 masqué(m)		
	2,18(m) 2H	}	les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,07(m) 4H		
	3,05(sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
	3,46(tl) 2H		CH <sub>2</sub> -NH-SO <sub>2</sub>
15	3,74(tl)		H <sub>1</sub> axial
	3,79 (masqué)		CH <sub>2</sub> -NH-C=N
	4,77(m) 1H		CH du cyclopentyle
	8,02 <3H		les NH <sub>2</sub> + N=CH-N
	8,31	}	H supposés mobiles
20	8,93		
	9,47		

**EXEMPLE 47 :** Trichlorhydrate de trans-4-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-N-[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-benzenesulfonamide.

25 Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 3 ml de chlorure de méthylène, 0,17 ml de triéthylamine et 0,128 ml  
30 de chlorure de l'acide 4-fluoro-benzènesulfonique à la place du chlorure de l'acide 4-méthyl-benzènesulfonique puis agite à température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche

109

et évapore. On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane essore, et sèche. On obtient ainsi 360 mg de produit attendu.

Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-4-[(4-aminocyclohexyl)-5 amino]-N-[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 173 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 450 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures puis laisse revenir à 80°C, ajoute 5 ml AcOEt puis 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante, extrait avec 2X10 ml d'acétate d'éthyle, lave par 10 ml de chlorure de sodium saturé puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 75/22/03, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide. On obtient ainsi 62 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

20 RMN dans DMSO

1,15 à 1,61 (m) 8H	les H axiaux du cyclohexyle
1,69(m) 2H	}
1,88(m) 2H	} les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,03 masqué(m)	}
25 2,17(m) 2H	
2,03(m) 8H	les H équatoriaux du cyclohexyle
2,99(m) 4H	1 CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH + H <sub>4</sub> -H <sub>4</sub> ' supposés axiaux
3,22(tl) 1H	H <sub>1</sub> ' axial
3,70(m) 3H	1 CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH + H <sub>1</sub> supposé axial
30 4,75(m) 1H	CH du cyclopentyle
6,63 2H	} SO <sub>2</sub> -phényle-NH
7,45 2H AA'BB'	

	110	
8,15(s) en excès		les NH <sub>2</sub> + N=CH-N
7,18	}	H supposés mobiles
8,31		
8,37		
5 8,96		

**EXEMPLE 48** : Dichlorhydrate de trans-N-(2-[[2-[[4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl)-4-(trifluorométhyl)-benzenesulfonamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-(trifluorométhyl)-benzenesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 3 ml de chlorure de méthylène, 0,17 ml de triéthylamine et 280 mg de chlorure de l'acide 4-(trifluorométhyl)-benzenesulfonique à la place du chlorure de l'acide 4-méthyl-benzenesulfonique, puis agite à température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et évapore. On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane, essore, et sèche. On obtient ainsi 375 mg de produit attendu.

Stade 2 Dichlorhydrate de trans-N-(2-[[2-[[4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl)-4-(trifluorométhyl)-benzenesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 188 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 440 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures. On laisse revenir à 80°C, ajoute 5 ml de AcOEt puis 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante puis extrait avec 2X5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 5 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en

111

proportion de 90/10/1, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide. On obtient ainsi 148 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

5 RMN dans DMSO

	1,36(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,51(m) 2H		
	1,70(m) 2H	}	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,88(m) 2H		
10	2,04 masqué(m)		
	2,16(m) 2H	}	les H équatoriaux du cyclohexyle
	2,06		
	3,05(sl)		H <sub>4</sub> axial
	3,15 2H	}	HN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH + H <sub>1</sub> supposé axial
15	3,69 3H		
	4,75(m) 1H		CH du cyclopentyle
	7,88 2H		
	8,00 2H AA'BB'		F <sub>3</sub> C-phényle-SO <sub>2</sub>
	8,10 3H		les NH <sub>2</sub> + N=CH-N
20	8,30	}	H supposés mobiles
	8,92		

**EXEMPLE 49** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-propyl-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-9-(1-méthylpropyl)N-propyl-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,132 ml 1-propanamine à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à 30 une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante. On reprend avec 5 ml d'acétate d'éthyle et évapore à sec. On empâte à température ambiante dans 5 ml de pentane, essore, lave avec 5 ml de pentane et sèche à une température d'environ 50°C

112

Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 203 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-propyl-9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 44 à partir de 117 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 500 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. On obtient ainsi 80 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

10 RMN dans DMSO

0,81(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH
0,96(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
1,38 à 1,47 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,52(d) 2H	CH <sub>3</sub> -CH
15 1,66(m) 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
1,96(m) 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH
2,08(m) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
3,04(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,63(sl) 2H	HN-CH <sub>2</sub> - (chaîne)
20 3,72(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,43(m) 1H	N-CH-
8,11(sl) <3H	NH <sub>2</sub> + N=CH-N
8,25 à 9,12	H supposés mobiles

EXEMPLE 50 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-9-(1-méthylpropyl)-N-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,135 ml de 4-(trifluorométhoxy)-benzénamine à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures. On laisse revenir à

113

température ambiante, dilue avec 4 ml d'isopropanol et place deux jours à une température d'environ 0°C. Puis on essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour

5 éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 210 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-

10 9H-purin-2,6-diamine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 44 à partir de 201 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 595 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. On obtient ainsi 139 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

15 RMN dans DMSO

	O,84 (t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
	1,83 à 2,02 (m) 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
	1,38 à 1,53 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,57 (d) 3H	CH <sub>3</sub> -CH
20	2,05 (m) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,02 (sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,69 (tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
	4,54 (m) 1H	N-CH-CH <sub>2</sub> -
	7,36	
25	8,08 2H	} AA'BB' O-phényle-NH
	8,10 (masqué)	
	8,94	} NH <sub>2</sub> + N=CH-N
	10,74	
		} H supposés mobiles

EXEMPLE 51 : Dichlorhydrate de trans(+)-4-[[2-[[4-aminocyclo-

30 hexyl)-amino]-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle.

Stade 1 : (.+-.)-4-[[2-chloro-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

114

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,165 mg de 4-amino-benzoate d'éthyle à la place de la benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue avec 4 ml d'isopropanol et place deux jours à une température d'environ 0°C. Puis on essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche à une température d'environ 50°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 289 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(+)-4-[[2-[[4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(1-méthylpropyl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 44 à partir de 275 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 840 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. On obtient ainsi 267 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

# 20 RMN dans DMSO

0,84(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
1,85 à 2,04 (m) 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
1,34(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O
4,32(q) 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O
25 1,37 à 1,53 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,57(d) 3H	CH <sub>3</sub> -CH
2,09(m) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
3,03(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,71(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
30 4,56(m) 1H	N-CH-CH <sub>2</sub> -
7,96 2H	
8,15 2H AA'BB'	} NH-phényle-C=O
8,10(sl) <3H	
	NH <sub>2</sub> + N=CH-N



115

9,08  
10,93 } H supposés mobiles

**EXEMPLE 52** : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-phényl-9H-purin-2,6-diamine.

5 Stade 1 : (.+-.)-2-chloro-9-(1-méthylpropyl)-N-phényl-9H-purin-6-amine.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 9 à partir de 200 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et 4 ml de butanol et en utilisant 0,091 ml d'aniline à la place de la  
10 benzylamine. On agite à température ambiante puis porte à une température de 80 à 85°C pendant environ 22 heures. On laisse revenir à température ambiante, dilue avec 4 ml d'isopropanol et place deux jours à une température d'environ 0°C. Puis on  
essore, lave avec 5 ml d'isopropanol et sèche à une  
15 température d'environ 80°C. Après purification sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle en proportion de 90/10, on obtient 176 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-méthylpropyl)-N6-phényl-9H-purin-2,6-diamine.  
20

On procède comme au stade 2 de l'exemple 44 à partir de 166 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 629 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane. On obtient ainsi 158 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

25 RMN dans DMSO

0,84(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
1,83 à 2,10 (m) 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>
1,29 à 1,61 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,57(d) 3H	CH <sub>3</sub> -CH
30 2,08(m) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,70(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,55(m) 1H	-CH-CH <sub>2</sub> -

116

7,12 (t) 1H	}	H aromatiques
7,40 (t) 2H		
7,94 (d) 2H		

5 8,10 (sl) <3H                      NH<sub>2</sub> + N=CH-N

9,01	}	H supposés mobiles
10,66		

**EXEMPLE 53** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-aminocyclo-  
10 hexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-  
méthoxy-benzenesulfonamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-  
amino]-éthyl]-4-méthoxy-benzenesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de  
15 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de  
chlorure de méthylène, 0,2 ml de triéthylamine et 248 mg de  
chlorure de l'acide 4-méthoxy-benzènesulfonique à la place du  
chlorure de l'acide 4-méthyl-benzènesulfonique puis agite à  
température ambiante pendant environ une nuit. On ajoute  
20 alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de  
méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche  
et évapore. On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de  
pentane, essore, et sèche. Après chromatographie sur silice  
avec pour éluant chlorure de méthylène/CH<sub>3</sub>CN en proportion de  
25 70/30, on obtient ainsi 250 mg de produit attendu sous forme  
de solide beige.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-aminocyclo-  
hexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-  
méthoxy-benzènesulfonamide.

30 On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de  
126 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 319 mg de  
trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C  
pendant environ 3 heures. On laisse renir à 80°C, ajoute 5 ml  
AcOEt, ajoute 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à

117

température ambiante, extrait avec 2X5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 5 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 5 85/15/1,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide. On obtient ainsi 95 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

RMN dans DMSO

10	1,39(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
	1,53(m) 2H		
	2,05		les H équatoriaux du cyclohexyle
	1,71 et 1,90		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-N
	2,00 et 2,17		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-N
15	4,75		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-N
	3,03 (masqué)		H <sub>4</sub> axial
	3,71 (masqué)		H <sub>1</sub> axial
	3,09 (t)	}	N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N
	3,71(m)		
20	3,82(s)		phényle-O-méthyle
	7,00	}	phényle-O-méthyle
	7,70		
	7,47	}	H supposés mobiles et CH=N
	8,04		
25	8,24		
	8,73		

**EXEMPLE 54** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-chloro-benzènesulfonamide.

30 Stade 1 : 4-chloro-N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,2 ml de triéthylamine et 255 mg de

118

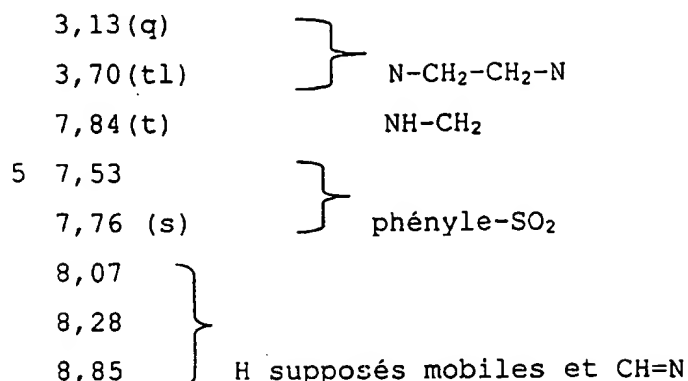
chlorure de l'acide 4-chlorobenzènesulfonique à la place du chlorure de l'acide 4-méthyl-benzènesulfonique puis agite à température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et évapore. On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane, essore, et sèche. Après chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/CH<sub>3</sub>CN en proportion de 70/30, on obtient 350 mg de produit attendu sous forme de solide beige.

- 10 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-chloro-benzènesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 161 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 403 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures 30. On laisse revenir à 80°C, ajoute 5 ml de AcOEt puis 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante, extrait avec 2X5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 5 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique/éthanol 1,4N, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide. On obtient ainsi 113 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige blanc.

RMN dans DMSO

1,37(m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
1,57(m) 2H		
2,04		les H équatoriaux du cyclohexyle
30 1,70 et 1,89		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-N
2,00 et 2,17		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-N
4,75		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH-N
3,05 (masqué)		H <sub>4</sub> axial
3,70 (masqué)		H <sub>1</sub> axial



10 **EXEMPLE 55** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-1-méthyl-éthanesulfonamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-1-méthyl-éthanesulfonamide.

15 On procède comme au stade 1 de l'exemple 10 à partir de 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,2 ml de triéthylamine et 172 mg de chlorure de l'acide 1-méthyléthanesulfonique à la place du chlorure de l'acide 4-méthyl-benzènesulfonique puis agite à

20 température ambiante pendant environ 30 min. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait par 3 x 5 ml de chlorure de méthylène, lave avec 5 ml de chlorure de sodium saturé, sèche et évapore. On empâte avec 5 ml d'éther puis avec 5 ml de pentane, essore, et sèche. Après chromatographie sur silice

25 avec pour éluant chlorure de méthylène/CH<sub>3</sub>CN en proportion de 70/30, on obtient ainsi 115 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-1-

30 méthyl-éthanesulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 10 à partir de 157 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 315 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant environ 3 heures 30. On descend à 80°C, rajoute 5 ml

120

AcOEt, ajoute 5 ml d'eau à chaud. On laisse revenir à température ambiante, extrait avec 2X5 ml d'acétate d'éthyle, lave par 5 ml de chlorure de sodium saturé, puis sèche. Après purification par chromatographie sur silice avec pour éluant 5 chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique à 1,4N dans l'éthanol, laisse cristalliser puis filtre, rince avec 5 ml d'éther et sèche sous vide. On obtient ainsi 98 mg de produit attendu sous forme de cristaux blancs.

10 RMN dans DMSO

1,23(d)	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$	
3,19(m)	$\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$	
1,39(m) 2H	} les H axiaux du cyclohexyle	
1,53(m) 2H		
15 2,06	les H équatoriaux du cyclohexyle et les $\text{CH}_2$ du cyclohexyle	
1,71 et 1,90	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-N}$	
2,00 et 2,17	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-N}$	
4,76(m)	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-N}$	
20 3,05 (masqué)	$\text{H}_4$ axial	
3,73 (masqué)	$\text{H}_1$ axial	
3,29 (t)	} $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$	
3,76(m)		
6,94	un des $\text{NH-CH}_2$	
25 8,04	} H supposés mobiles et $\text{CH=N}$	
8,25		
8,85		

**EXEMPLE 56** : Dichlorhydrate de trans-2-[[[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-amino]-sulfonyl]-benzoate d'éthyle.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 45 en utilisant à la place de 2-(chlorosulfonyl)-benzoate de méthyle, le O-chlorosulfonyl-benzoate d'éthyle. A partir du produit ainsi obtenu, on procède comme au stade 2 de l'exemple 45 et

121

obtient ainsi le produit attendu.

**EXEMPLE 57** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-benzamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 en utilisant à la place du benzenesulfonamide, le benzamide. A partir du produit ainsi obtenu, on procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et on obtient ainsi le produit attendu.

**EXEMPLE 58** : Dichlorhydrate de l'acide trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoïque.

**STADE 1** : 3-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-benzoate de méthyle.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 6 en introduisant à température ambiante 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4 ml de butanol et 181 mg de méthyl-3-aminobenzoate et chauffe à une température d'environ 100°C pendant environ 5 heures. On évapore, empâte à l'éther puis sèche. On obtient ainsi 352 mg de produit attendu sous forme de cristaux blanc cassé.

20 Spectre IR NUJOL

>=0 1722 cm<sup>-1</sup>

C=C + C=N + aromatique 1648;1619;1600;1582;1558;1528;1500cm<sup>-1</sup>

RMN dans DMSO

	1,72 (m)	
25	1,89 (m)	
	2,01 (m)	
	2,19 (m)	les CH <sub>2</sub> cyclique du cyclopentyle
	3,88 (s)	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	4,87 (m) 1H	-N-CH (CH du cyclopentyle)
30	8,52 (s) 1H	-CH=N
	7,51 (t)	H <sub>5</sub>
	7,68 (d)	H <sub>6</sub>
	8,13 (dl)	H <sub>4</sub>
	8,56 (sl)	H <sub>2</sub>

10,58 (s) NH

Stade 2 : Dichlorhydrate de l'acide trans-3-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoïque.

- 5 On procède comme au stade 2 de l'exemple 6 et porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à une température d'environ 150°C et ajoute 260 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus : on laisse sous agitation pendant 5 heures puis laisse une nuit à température ambiante. On ajoute alors 5 ml
- 10 d'eau, extrait par 40 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 10 ml de méthanol, sèche, filtre et évapore à sec. On reprend dans 4 ml d'HCl à 1,4 N dans l'éthanol et 20 ml de méthanol, évapore à sec, puis empâte dans 5 ml d'éther et sèche à une température d'environ 60°C. On obtient ainsi 73 mg de produit
- 15 attendu sous forme de solide beige.

RMN dans DMSO

- |                  |                                    |                                 |
|------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1,40 (m)         | }                                  | les H axiaux du cyclohexyle     |
| 1,52 (m) 4H      |                                    |                                 |
| 1,71 (m) 2H      |                                    |                                 |
| 20 1,91 (m) 2H   | }                                  | CH <sub>2</sub> du cyclopentyle |
| 2,04 (m) 2H      |                                    |                                 |
| 2,19 (m) 4H      |                                    |                                 |
| 2,04 (m) 4H      | H équatoriaux du cyclohexyle       |                                 |
| 25 2,98 (sl) 1H  | H <sub>4</sub> axial               |                                 |
| 3,77 (tl) 1H     | H <sub>1</sub> axial               |                                 |
| 4,82 (m) 1H      | CH cyclopentyle                    |                                 |
| 7,50 (t) 1H      | H <sub>4</sub> '                   |                                 |
| 7,67 (d) 1H      | H <sub>3</sub> '                   |                                 |
| 30 8,06 (sl) <3H | NH <sub>2</sub> + N=CH-N           |                                 |
| 8,13             |                                    |                                 |
| 8,26             | H <sub>1</sub> ', H <sub>5</sub> ' |                                 |
| 8,44-8,83-10,58  | H supposés mobiles                 |                                 |



123

**EXEMPLE 59** : Dichlorhydrate de trans-3-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

Stade 1 : 3-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-benzoate d'éthyle

On introduit à température ambiante 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 4 ml de n-butanol et 200 mg de éthyl-3-aminobenzoate et plonge dans un bain à la température d'environ 100°C pendant 6 heures et demie sous agitation puis 16 heures à température ambiante, laisse revenir à température ambiante. On essore et rince à l'éther puis sèche sous pression réduite. On obtient ainsi 364 mg de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 140°C puis ajoute 270 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, laisse sous agitation pendant 5 heures puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 15 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore les solvants, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant méthanol/ ammoniacal (98/2) reprend le résidu dans l'éthanol. On le salifie à l'aide d'une solution de HCl dans EtOH 1,4N et sèche à une température d'environ 60°C le chlorhydrate attendu. On obtient ainsi 156 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,35(t) 3H,	4,35(q) 2H	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1,43(m) 4H		CH <sub>2</sub> axiaux du cyclohexyle
1,71(m) -1,91(m) -2,06(masqué) -2,20(m)		CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,07(m) H		équatoriaux du cyclohexyle
3,00(s) 1H, H4'		axial
3,70(t) 1H, H1'		axial
4,84(m) 1H		CH du cyclopentyle
7,53(t) 1H,		H <sub>5</sub>
7,68(dt) 1H,		H <sub>4</sub>
8,09(sl) <3H		N=CH + H mobiles
8,32(t) 1H,		H <sub>2</sub>

124

8,37(d) 1H, H<sub>a</sub>  
 8,89-10,71 H mobiles

**EXEMPLE 60** : Dichlorhydrate de trans-4-((2-((4-amino-cyclohexyl)amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)-

5 benzamide

STADE 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-benzamide.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 6 en introduisant à température ambiante 193 mg du produit obtenu  
 10 au stade 1 de l'exemple 1, 2 ml de butanol et 68 mg de 4-aminobenzamide et agite à une température d'environ 100°C pendant environ 20 heures. On évapore, empâte à l'éther puis sèche. On obtient ainsi 170 mg de produit attendu sous forme de cristaux.

15 Spectre IR NUJOL

>=O 1653 cm<sup>-1</sup>  
 système conjugué + aromatique 1616;1605;1555;1517;1491cm<sup>-1</sup>

RMN dans DMSO

1,73(m) 2H  
 20 1,90(m) 2H  
 2,02(m) 2H les CH<sub>2</sub> du cyclopentyle  
 2,19(m) 2H  
 4,87(m) 1H CH du cyclopentyle  
 8,43(s) 1H N=CH-N-  
 25 10,33(s) 1H  
 7,22(sl) H supposés mobiles  
 7,86  
 7,93 } -phényle-C=

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-4-((2-((4-aminocyclohexyl)-  
 30 amino)-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino)-benzamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 6 et introduit à température ambiante sous agitation 800 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane puis chauffe à environ 150°C jusqu'à fusion et ajoute 249 mg du produit obtenu au stade 1 ci-

125

dessus. On laisse sous agitation pendant 4 heures 30 puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 10 ml d'eau, extrait par 10 ml de chlorure de méthylène contenant 25 % de méthanol, sèche, filtre et évapore à sec. On reprend 5 dans 5 ml d'éthanol, ajoute 2 ml d'HCl à 1,4 N dans l'éthanol puis évapore. On laisse cristalliser, essore et lave à l'éthanol puis sèche à une température d'environ 60°C. On obtient ainsi 207 mg de produit attendu sous forme de cristaux incolore.

10 RMN dans DMSO

1,43  
1,60 } les H axiaux des CH<sub>2</sub> du cyclohexyle  
2,08 } les H équatoriaux des CH<sub>2</sub> du cyclohexyle  
1,75(m) 2H

15 1,95(m) 2H

2,05(m) 2H les CH<sub>2</sub> du cyclopentyle

2,20(m) 2H

3,04(m) H<sub>4</sub>' axial3,76(tt) H<sub>1</sub>' axial

20 4,84(m) H angulaire du cyclopentyle

7,96  
8,06 } -phényle-

8,10 H mobiles et H<sub>2</sub>

8,88(s),10,65(s),7,3 H mobiles

25 **EXEMPLE 61** : Dichlorhydrate de trans-3-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]méthyl]-benzamide.

On procède comme à l'exemple 6 en utilisant au stade 1 de l'exemple 6 à la place de l'éthyl-4-aminobenzoate, le 3 méthylaminobenzamide. En procédant ensuite comme au stade 2 de l'exemple 6, on obtient ainsi le produit attendu.

**EXEMPLE 62** : Dichlorhydrate de trans-3-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]méthyl]-benzoate d'éthyle.

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, le chlorhydrate de 3-(aminométhyl)-benzoate de méthyle.

5 **EXEMPLE 63 : Dichlorhydrate de trans-N-(2-([4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-3-pyridine-sulfonamide.**

Stade 1 : N-[[2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-3-pyridinesulfonamide

10 On procède comme au stade 1 de l'exemple 8 à partir de 514 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1, 8ml de diméthoxyéthane (DME), 780 mg de carbonate de césium ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) et 316 mg de 3-pyridinesulfonamide à la place du benzène-sulfonamide et agite à une température d'environ 100°C

15 pendant environ 5 heures 30 et laisse une nuit à température ambiante. On ajoute alors 4 ml d'acide chlorhydrique 2N, essore le précipité formé, rince avec 5 ml d'eau et sèche sous vide à une température d'environ 50°C. On obtient ainsi 414 mg de produit attendu sous forme de cristaux beige.

20 Stade 2 : :Dichlorhydrate de trans-N-(2-([4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-3-pyridine-sulfonamide.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 8 et porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, à une température  
25 d'environ 140°C, ajoute 265 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et maintient à cette température pendant environ 3 heures 30. On chromatographie sur silice avec pour éluant méthanol/ammoniaque en proportion de 98/2, ajoute alors 4 ml d'éthanol et 2ml de méthanol puis 4 ml d'acide chlorhydrique/  
30 éthanol 1,4N, filtre le léger insoluble puis évapore à sec, empâte dans 10 ml d'éther et sèche sous vide à une température d'environ 60°C. On obtient ainsi 148 mg de produit attendu sous forme de cristaux brun.

RMN dans DMSO

127

1,34 (m) 2H	}	les H axiaux du cyclohexyle
1,50 (m) 2H		
1,68 (m) 2H		
1,88 (m) 2H		les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
5 2,05 (masqué)		
2,06		les H équatoriaux du cyclohexyle
3,03 (sl) 1H		H <sub>4</sub> axial
3,59 (tl) 1H		H <sub>1</sub> axial
4,72 (m) 1H		CH du cyclopentyle
10 7,62 (dd)		H <sub>5</sub> '
8,33 (dt) 1H		H <sub>4</sub> '
8,77 (dd) 1H		H <sub>6</sub> '
9,12 (d)		H <sub>2</sub> '
8,13 (sl) <3H		N=CH-N + NH <sub>2</sub>
15 8,22 (s) 1H		H supposé mobile

**EXEMPLE 64** : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-butanoate d'éthyle.

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, le α aminobutyrate d'éthyle puis on procède comme au stade 3 de l'exemple 1 à partir du produit ainsi obtenu.

**EXEMPLE 65** : Dichlorhydrate de trans-4-[[9-cyclopentyl-2-[[4-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]cyclohexyl]méthylamino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle.

On procède comme au stade 2 de l'exemple 6 en utilisant à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane, le trans 1-(NBOC)-4-(N-méthyl)cyclohexane. On obtient ainsi le produit attendu.

**EXEMPLE 66** : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)méthylamino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle.

On procède à partir du produit de l'exemple 65 en

déprotégeant l'amine N-BOC par l'action d'acide trifluoro-acétique. On obtient ainsi le produit attendu.

**EXEMPLE 67** : Dichlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-N2-(4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-N6-(phenylmethyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1, le 1-méthyl-trans-1,4 aminocyclohexanol à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane.

**EXEMPLE 68** : Dichlorhydrate de N2-(4-amino-2-hydroxycyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1 le 2-hydroxy-trans-1,4 diaminocyclohexane à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane.

**EXEMPLE 69** : Dichlorhydrate de N2-(4-amino-3-hydroxycyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1, le 3-hydroxy-trans-1,4 diaminocyclohexane à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane.

**EXEMPLE 70** : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-amino-3-fluorocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(phénylméthyl)-9H-purine-2,6-diamine.

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1, le 3-fluoro-trans-1,4 diaminocyclohexane à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane.

**EXEMPLE 71** : Dichlorhydrate de trans-2-[(4-aminocyclohexyl)oxy]-9-cyclopentyl-N-(phénylméthyl)-9H-purin-6-amine.

On procède comme à l'exemple 1 en utilisant au stade 2 de l'exemple 1 à la place du chlorhydrate de 4-(aminométhyl)-benzoate de méthyle, la benzylamine et au stade 3 de l'exemple 1, à la place du trans 1-4 diaminocyclohexane, le trans-1,4 Bocaminocyclohexanol en présence d'hydrure de sodium (NaH) dans le diméthylformamide.

**EXEMPLE 72 : Dichlorhydrate de 4-[[9-cyclopentyl-6-[(phénylméthyl)amino]-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanone.**

On procède à partir du produit de l'exemple 4 par oxydation dans le DMF en présence de (PDC) pyridinium dichromate et on obtient ainsi le produit attendu après filtration sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol : 80/20.

**EXEMPLE 73 : Dichlorhydrate de O-méthyloxime de 4-[[9-cyclopentyl-6-[(phénylméthyl)amino]-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanone.**

On procède à partir du produit de l'exemple 72 par réaction avec la O-méthylhydroxylamine dans l'éthanol au reflux et on obtient ainsi le produit attendu.

**EXEMPLE 74 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[[(3,4-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.**

**Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[[(3,4-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.**

On mélange 281 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 0,2 ml de 3,4-dichlorobenzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique, agite 2 heures et demie, ajoute 0,1 g de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacal (95/0,5/0,33) et obtient 278,4 mg de produit attendu.

**Stade 2 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[[(3,4-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.**

130

On mélange 278 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 4 ml de butanol, 360 mg de trans-1,4-diamino-cyclohexane, chauffe à 140°C pendant environ 10 heures, laisse revenir à température ambiante. On évapore, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacque (85/15/1,5) et obtient 93 mg de produit qui est salifié par une solution de HCl dans EtOH 1,4N. On obtient 115 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

10	1,36(m)-1,49(m)	les H axiaux du cyclohexyle
	1,71(m)-1,90(m)-2,04(m)	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,05(m)	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,02(s1) 1H	H <sub>4</sub>
	3,25(t) 2H-3,90(s1) 2H	les CH <sub>2</sub> -N
15	3,69(supposé masqué)	H <sub>1</sub> axial
	4,24(s1) 2H	N-CH <sub>2</sub> - phényle
	4,73(m) 2H	CH du cyclopentyle
	7,56(dd) 1H	H <sub>c</sub>
	7,67(d) 1H	H <sub>b</sub>
20	7,87(d) 1H	H <sub>a</sub>
	7,93(s1) 3H	NH
	9,40 >1H	

**EXEMPLE 75 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-méthyl]-**

**25 amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

On mélange 281 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 0,16 ml de 4-trifluorométhoxy-benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique, agite 2 heures et demie, ajoute 0,1 g de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacque (95/0,5/0,33) et obtient 129 mg de produit attendu.

35 Stade 2 : trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-



131

cyclopentyl-N6-[2-[[[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

On mélange 129 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 4 ml de butanol, 170 mg de trans-1,4-diamino-  
 5 cyclohexane, chauffe à 140°C pendant environ 5 heures et demie, laisse revenir à température ambiante. On évapore, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniaque (85/15/1,5) et obtient 90 mg de produit qui est salifié par une solution de HCl dans EtOH  
 10 1,4N. On obtient 65 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,39(m)-1,53(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,72(m)-1,89(m)-2,17(m)	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,06(m) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
15 3,03(sl) 1H	H <sub>4</sub>
3,17(t) 4H-4,00(sl) 4H	les CH <sub>2</sub> -N
3,73(masqué) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,27(s) 2H	N-CH <sub>2</sub> - phényle
4,76(m) 1H	CH du cyclopentyle
20 7,38-7,75 AA' BB'	F <sub>3</sub> C-O-Phényle-CH <sub>2</sub>
8,20(s) 1H	N=CH
8,09 ≤ 2H	NH <sub>2</sub>
8,05-9,62	les NH

**EXEMPLE 76 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-**

25 **9-cyclopentyl-N6-[2-[[[3,5-dichlorophényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[[3,5-dichlorophényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

On mélange 281 mg du produit obtenu au stade 1 de  
 30 l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 0,16 ml 3,5-dichloro-benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique, agite 2 heures et demie, ajoute 0,1 g de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant, chromatographie le

132

résidu sur silice avec pour éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /méthanol/ ammoniaque (95/0,5/0,33) et obtient 119 mg de produit attendu.

Stade 2 : trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[ (3,5-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

On mélange 119 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 4 ml de butanol, 155 mg de trans-1,4-diamino-cyclohexane, chauffe à 140°C pendant environ 5 heures, ajoute de nouveau 155 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane, chauffe de nouveau à 140°C pendant 3 heures laisse revenir à température ambiante. On évapore, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /méthanol/ ammoniaque (85/15/1,5) et obtient 17,3 mg de produit qui est salifié par une solution de HCl dans EtOH 1,4N. On obtient 23,8 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,38(m)-1,51(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,71(m)-1,91(m)-2,16(m)	les $\text{CH}_2$ du cyclopentyle
2,06(m)	les H équatoriaux du cyclohexyle
20 3,03(sl) 1H	$\text{H}_4$
3,27(tl)-3,97(sl)	les $\text{CH}_2\text{-N}$
3,72(masqué)	$\text{H}_1$
4,26(s) 2H	N- $\text{CH}_2$ - phényle
4,76(m) 1H	CH du cyclopentyle
25 7,59(t) 1H	$\text{H}_a$
7,70(d) 2H	les $\text{H}_b$
8,03(sl)-8,40(sl)-9,60(sl)	les NH
8,16(s)	N=CH

EXEMPLE 77 : trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[ (4-fluorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[ (4-fluorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

133

On mélange 281 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 0,15 ml de 4-fluorométhoxy-benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique, agite 2 heures et demie, ajoute 0,1 g de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacque (95/0,5/0,33) et obtient 230 mg de produit attendu.

Stade 2 : trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[[4-fluorophényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

On mélange 200 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 4 ml de butanol, 400 mg de trans-1,4-diamino-cyclohexane, chauffe à 140°C pendant environ 16 heures, laisse revenir à température ambiante. On évapore, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacque (85/15/1,5) et obtient 54 mg de produit qui est salifié par une solution de HCl dans EtOH 1,4N. On obtient 57,7 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

20	1,39(m)-1,53(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,71(m)-1,90(m)-2,17(m)	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,05(m) 4H	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub>
	3,25(tl) 2H-3,99(sl) 2H	les CH <sub>2</sub> -N
25	3,74 1H	H <sub>1</sub>
	4,22(s) 2H	N-CH <sub>2</sub> - phényle
	4,77(m) 1H	CH du cyclopentyle
	7,22(tl) 2H	les H <sub>b</sub>
	7,66(dd) 2H	les H <sub>a</sub>
30	8,09(sl) > 2H	NH
	8,22(s) 1H	N=CH
	8,60(sl) 1H-9,54(sl) > 1H	NH

EXEMPLE 78 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[[4-(trifluorométhyl)-phényl]-méthyl]-

134

**amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[2-[[[4-(trifluorométhyl)-phényl]-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-6-amine.

On mélange 281 mg du produit obtenu au stade 1 de  
 5 l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 0,19 ml de 4-trifluorométhyl-  
 benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique, agite 2 heures et  
 demie, ajoute 0,1 g de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante  
 pendant 1 heure. On évapore le solvant, chromatographie le  
 résidu sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacque  
 10 (95/0,5/0,33) et obtient 146 mg de produit attendu.

Stade 2 : trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-  
 cyclopentyl-N6-[2-[[[4-(trifluorométhyl)-phényl]-méthyl]-  
 amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

On mélange 220 mg du produit obtenu comme au stade 1 ci-  
 15 dessus, 4 ml de butanol, 571 mg de trans-1,4-diamino-  
 cyclohexane, chauffe à 140°C pendant environ 5 heures et  
 demie, laisse revenir à température ambiante. On évapore,  
 chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacque (85/15/1,5) et salifie le produit  
 20 obtenu par une solution de HCl dans EtOH 1,4N. On obtient 66  
 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,39-1,53	les H axiaux du cyclohexyle
1,70-1,90-2,02-2,16	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
25 2,05	les H équatoriaux du cyclohexyle
2,84-3,04	H <sub>4</sub>
3,29-4,00	les CH <sub>2</sub> -N
3,55-3,73	H <sub>1</sub> axial
4,34 (s)	N-CH <sub>2</sub> - phényle
30 4,76	CH du cyclopentyle
7,76-7,85	F <sub>3</sub> C-Phényle
8,20	N=CH
8,07-8,43-8,59	H mobiles

**EXEMPLE 79 : Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-**

**9-cyclopentyl-N6-[2-[[ (3-chlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[[ (3-chlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-amine.

- 5 On mélange 281 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de méthanol, 0,2 ml de 3 -chloro-benzaldéhyde, 0,2 ml d'acide acétique, agite 2 heures et demie, ajoute 0,1 g de NaBH<sub>3</sub>CN et agite à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant, chromatographie le
- 10 résidu sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacque (95/0,5/0,33) et obtient 172 mg de produit attendu.

Stade 2 : trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[ (3-chlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine.

- 15 On mélange 111 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 4 ml de butanol, 312 mg de trans-1,4-diamino-cyclohexane, chauffe à 140°C pendant environ 5 heures et demie, laisse revenir à température ambiante. On évapore, chromatographie le résidu sur silice avec pour éluant
- 20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/méthanol/ ammoniacque (85/15/1,5) et obtient 92,7 mg de produit qui est salifié par une solution de HCl dans EtOH 1,4N. On obtient 68 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

- |    |  |   |
|----|--|---|
|    | 1,38(m)-1,52(m) 4H                     | les H axiaux du cyclohexyle                       |
| 25 | 1,71(m)-1,90(m)-2,15(m)                | les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle               |
|    | 2,05(m) 4H                             | les H équatoriaux du cyclohexyle                  |
|    | 3,04(sl) 1H                            | H <sub>4</sub>                                    |
|    | 3,26(tl)-3,98(sl)                      | les CH <sub>2</sub> -N                            |
|    | 3,72(masqué)                           | H <sub>1</sub> axial                              |
| 30 | 4,25(s) 2H                             | CH <sub>2</sub> - phényle                         |
|    | 4,76 (m) 1H                            | CH du cyclopentyle                                |
|    | 7,45(m) 2H et 7,55(m) 1H               | H <sub>b</sub> , H <sub>c</sub> et H <sub>d</sub> |
|    | 7,70(sl) 1H                            | H <sub>a</sub>                                    |
|    | 8,04(sl)> 2H-8,38(sl) 1H-9,53(sl) > 1H | NH  |

136

8,15(s) 1H

CH=N

**EXEMPLE 80** : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(1,1'-biphényl)-4-yl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine.

Stade 1 : 2-chloro-N-[(1,1'-biphényl)-4-yl]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-amine.

On introduit à température ambiante 257 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et 203 mg de 4-aminobiphényle et agite pendant 5 heures et demie dans un bain à 100°C puis laisse revenir à température ambiante. On essore et rince à l'éther puis sèche sous pression réduite. On obtient ainsi 328 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[(1,1'-biphényl)-4-yl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine.

On porte 342 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C puis ajoute 234 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, maintient sous agitation à 140°C pendant 9 heures 30 puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 10 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2), reprend dans 5 ml de solution éthanolique d'acide chlorhydrique évapore les solvants, empâte le résidu dans l'éther, sèche sous pression réduite à 60°C et récupère 93 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

25	1,42(m)-1,53(m)	H axiaux du cyclohexyle
	1,72(m)-1,91(m) 4H	CH <sub>2</sub> -CH du cyclopentyle
	2,09(m)	H équatoriaux du cyclohexyle
	2,09(m)-2,21(m) 4H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH du cyclopentyle
	3,03(sl)	H <sub>4</sub>
30	3,73(tl)	H <sub>1</sub>
	4,84(m)	CH du cyclopentyle
	7,34(tt) 1H	H <sub>c</sub>
	7,46(tl) 2H	les H <sub>b</sub>
	7,69(dl)-8,07(dl) 4H AA'BB'	les H <sub>a</sub> + phényle

	137
8,07 3H	-NH
8,93(s) 1H	CH-C≡N
10,66(s1)	NH

**EXEMPLE 81** : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-  
5 cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-  
benzèneacétonitrile.

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-  
benzèneacétonitrile.

On introduit à température ambiante 257 mg du produit  
10 obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et  
159 mg de 4-aminophénylacétonitrile et agite pendant 5 heures  
et demie dans un bain à 100°C puis laisse revenir à  
température ambiante. On essore et rince à l'éther puis sèche  
sous pression réduite. On obtient ainsi 296 mg de produit  
15 attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-  
amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzène-  
acétonitrile.

On porte 684 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à  
20 environ 140°C puis ajoute 211 mg du produit obtenu au stade 1  
ci-dessus, maintient sous agitation à 140°C pendant 6 heures  
puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors  
10 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le  
solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  
25 MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2), reprend dans 6 ml de solution éthanolique  
d'acide chlorhydrique évapore les solvants, empâte le résidu  
dans l'éther, sèche sous pression réduite à 60°C et récupère  
199 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

30 1,46(m)	H axiaux du cyclohexyle
1,72(m)-1,91(m)	
2,08(masqué)	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,21(m) 8H	
2,09(m)	H équatoriaux du cyclohexyle

	138
3,02(s1)	H <sub>4</sub> axial
3,71(t1)	H <sub>1</sub> axial
3,98(s) 2H	phényl-CH <sub>2</sub> -CN
4,84	CH du cyclopentyle
5 7,36-7,97 AA'BB'	phényle
8,06(s1) 3H	-NH
8,81(s) 1H	CH=N
10,46(s1) 1H	NH

**EXEMPLE 82** : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-  
 10 9-cyclopentyl-N6-[4-(4-morpholinyl)-phényl]-9H-purin-2,6-  
 diamine.

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[4-(4-morpholinyl)phényl]-  
 9H-purin-6-amine.

On introduit à température ambiante 257 mg du produit  
 15 obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et  
 214 mg de 4-morpholinoaniline et agite pendant 24 heures à  
 température ambiante. On essore et rince à l'éther puis sèche  
 sous pression réduite à 50°C. On obtient ainsi 286 mg de  
 produit attendu.

20 Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-  
 cyclopentyl-N6-[4-(4-morpholinyl)-phényl]-9H-purin-2,6-  
 diamine.

On porte 800 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à  
 environ 140°C puis ajoute 286 mg du produit obtenu au stade 1  
 25 ci-dessus, maintient sous agitation à 140°C pendant 5 heures  
 puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors  
 15 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le  
 solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  
 MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2), reprend dans 4 ml de solution éthanolique  
 30 d'acide chlorhydrique évapore les solvants, sèche sous  
 pression réduite à 50°C et récupère 143 mg de produit  
 attendu.

RMN dans DMSO

1,40(m)-1,540(m)

H axiaux du cyclohexyle



139

	1,72(m)-1,91(m)	
	2,07(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,21(m)	
	2,07(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
5	3,02(sl)	H <sub>4</sub> axial
	3,20(m) 4H	les CH <sub>2</sub> -N
	3,71(tt) 1H	H <sub>1</sub> axial
	3,81(m) 4H	les CH <sub>2</sub> -O
	4,83(m)	CH du cyclopentyle
10	7,10-7,77 AA'BB' 4H	phényle
	8,12(sl) 3H-10,46(sl) 1H	les NH et NH <sub>2</sub>
	8,78(s) 1H	CH=N

**EXEMPLE 83** : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-

15 **benzonitrile.**

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)amino]-benzonitrile.

On introduit à température ambiante 1,03 g du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 14 ml de n-butanol et  
 20 567 mg de 4-aminobenzonitrile et agite pendant 7 heures dans un bain à 100°C puis laisse 16 heures à température ambiante. On concentre partiellement, essore et rince à l'éther puis sèche sous pression réduite. On obtient ainsi 1,13 g de produit attendu.

25 Stade 2 : dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzonitrile.

On porte 2 g de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C puis ajoute 1,18 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, maintient sous agitation à 140°C pendant 6 heures  
 30 puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 30 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2), prélève 130 mg du produit obtenu que l'on reprend dans 10 ml d'éthanol, ajoute 4 ml de solution

140

éthanolique d'acide chlorhydrique, essore, lave à l'éther, sèche sous pression réduite à 50°C et récupère 144 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

5	1,41(m)-1,53(m)	H axiaux du cyclohexyle
	1,72(m)-1,91(m)	
	2,03(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,18(m)	
	2,07(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
10	3,04(sl) 1H	H <sub>4</sub>
	3,70(tt) 1H	H <sub>1</sub>
	4,81(m) 1H	CH du cyclopentyle
	7,76-8,23 4H AA'BB'	HN-phényle-CN
	8,03(sl) 3H-10,55(sl) H	les NH
15	8,60(s) 1H	CH=N

**EXEMPLE 84 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-nitrophényl)-9H-purin-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-(4-nitrophényl)-9H-purin-6-amine.

20 On introduit à température ambiante 257 mg du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et 166 mg de 4-nitroaniline et agite pendant 5 heures et demi dans un bain à 100°C puis laisse revenir à température ambiante. On essore et rince à l'éther puis sèche sous

25 pression réduite à 50°C. On obtient ainsi 275 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-nitrophényl)-9H-purin-2,6-diamine.

On porte 740 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à

30 environ 150°C puis ajoute 466 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, maintient sous agitation à 140°C pendant 6 heures puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 15 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :

141

MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2 prélève 270 mg du produit obtenu que l'on reprend dans 10 ml d'éthanol, ajoute 6 ml de solution éthanolique d'acide chlorhydrique essore, lave à l'éther, sèche sous pression réduite à 60°C et récupère 79 mg de

5 produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,42(m)-1,53(m)	H axiaux du cyclohexyle
	1,73(m)-1,92(m)	
	2,10(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
10	2,18(m)	
	2,10(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04(sl) 1H	H <sub>4</sub>
	3,72(tt) 1H	H <sub>1</sub>
	4,81(m) 1H	CH du cyclopentyle
15	8,04(sl) 3H-10,64(sl) 1H	NH et NH <sub>2</sub>
	8,20-8,30 AA'BB'	HN-phényle-NO <sub>2</sub>
	8,54(s) 1H	CH=N

**EXEMPLE 85 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[4-(trifluorométhyl)-phényl]-9H-purin-2,6-**  
 20 **diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-[4-(trifluorométhyl)-phényl]-9H-purin-6-amine.

On introduit à température ambiante 257 mg du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et  
 25 193 mg de 4-trifluorométhylaniline et agite pendant 7 heures dans un bain à 100°C, abandonne à température ambiante, chauffe de nouveau 4 heures à 100°C puis laisse revenir à température ambiante. On évapore les solvants, empâte à l'éther puis sèche sous pression réduite à 50°C. On obtient  
 30 ainsi 314 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[4-(trifluorométhyl)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine.

142

On porte 684 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C puis ajoute 229 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, maintient sous agitation à 140°C pendant 5 heures puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 5 15 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2), reprend dans 10 ml d'éthanol, ajoute 6 ml de solution éthanolique d'acide chlorhydrique, essore, lave à l'éther, sèche sous pression réduite à 60°C et récupère 159 10 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,42(m)-1,62(m)	H axiaux du cyclohexyle
	1,72(m)-1,91(m)-2,19(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,10(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
15	3,03(sl) 1H	H <sub>4</sub>
	3,72(tt) 1H	H <sub>1</sub>
	4,82(m) 1H	CH du cyclopentyle
	7,66-8,23	HN-phényle-CF <sub>3</sub>
	8,01(sl) 3H-10,38(sl) 1H	les NH et NH <sub>2</sub>
20	8,57(s) 1H	CH=N

**EXEMPLE 86 : Dichlorhydrate de trans-N<sup>2</sup>-(4-aminocyclohexyl)-N<sup>6</sup>-(4-aminophényl)-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine**

On hydrogène pendant 16 heures à température ambiante, 455 mg de produit obtenu comme à l'exemple 84 dans 10 ml de 25 tétrahydrofuranne en présence de 230 mg de palladium sur carbone actif. On filtre, rince au tétrahydrofuranne, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2), reprend dans 10 ml d'éthanol, ajoute 4 ml de solution éthanolique d'acide chlorhydrique, 30 essore, lave à l'éther, sèche sous pression réduite à 60°C et récupère 338 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,40(m)-1,53(m)	H axiaux du cyclohexyle
	1,72 (m)-1,91 (m)	

	143
2,08 (masqué) 8H	les $\text{CH}_2$ du cyclopentyle
2,21(m)	
2,07(1) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
3,01(sl) 1H	$\text{H}_4$
5 3,68(tt) 1H	$\text{H}_1$
4,85(qt) 1H	$\text{CH}$ du cyclopentyle
7,40 2H-7,99 2H AA'BB'	HN-phényle- $\text{NH}_2$
8,15(sl) 3H	H mobiles + $\text{N}=\text{CH}-\text{N}$
8,93-10,71	H mobiles

10 **EXEMPLE 87 : Chlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-N2-(4-hydroxycyclohexyl)-N6-phényl-9H-purin-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-phényl-9H-purin-6-amine.

On introduit à température ambiante 2,57 g du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 25 ml de n-butanol et  
 15 1,1 ml d'aniline, et chauffe à une température d'environ 90 à 100°C puis laisse revenir à température ambiante. On dilue avec 20 ml d'isopropanol, agite 15 minutes, essore et rince à l'isopropanol puis sèche sous pression réduite à 40 °C. On obtient ainsi 2,43 g de produit attendu.

20 Stade 2 : chlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-N2-(4-hydroxycyclohexyl)-N6-phényl-9H-purin-2,6-diamine.

On mélange 575mg de trans-1,4-aminocyclohexanol que l'on porte à une température de 50 à 60°C puis ajoute 313 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et agite à une  
 25 température de 150 à 160°C pendant environ 20 heures . On laisse alors revenir à température ambiante, reprend avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau et porte à une température d'environ 60°C . On laisse alors décanter, ré-extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée de  
 30 chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5), reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et récupère 266 mg de produit attendu.

144

RMN dans DMSO

1,29(m) 4H-1,90(m) 4H	les CH <sub>2</sub> du cyclohexyle
1,70 (m) 2H-de 2 à 2,30 6H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
3,43(m) 1H	H <sub>4</sub>
5 3,67(m) 1H	H <sub>1</sub>
4,84(q) 1H	-CH du cyclopentyle
7,12(t) 1H	H <sub>c</sub>
7,37(t) 2H	les H <sub>b</sub>
7,94(dl) 2H	les H <sub>a</sub>
10 9,10(s)-10,80(s)	CH=N + H mobiles

**EXEMPLE 88** : Dichlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-4-[[2-[(4-hydroxycyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]amino]-benzoate d'éthyle.

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-benzoate d'éthyle.

On introduit à température ambiante 514 mg du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 5 ml de n-butanol et 396 mg de 4-amino benzoate d'éthyle, et chauffe à une température d'environ 90 à 100°C pendant 19 heures, puis

laisse revenir à température ambiante. On dilue avec 3 ml d'isopropanol, agite 30 minutes, essore et rince à l'isopropanol puis sèche sous pression réduite à 50 °C. On obtient ainsi 761 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-9-cyclopentyl-4-[[2-[(4-hydroxycyclohexyl)-amino]-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.

On mélange 575mg de trans-1,4-aminocyclohexanol que l'on porte à une température de 50 à 60°C puis ajoute 385 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et agite à une

température d'environ 140°C pendant 17 heures. On laisse alors revenir à température ambiante, reprend avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau et porte à une température d'environ 50°C. On laisse alors décanter, ré-extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée de

145

chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite à 50°C et récupère 381 mg de produit brut attendu. On dissout 347 mg de ce chlorhydrate dans l'eau, ajoute une solution aqueuse d'ammoniaque (pH : 12) puis de l'acétate d'éthyle, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5), reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et récupère 300 mg de produit pur attendu.

RMN dans DMSO

1,33(m) 7H	CH <sub>3</sub> + H axiaux du cyclohexyle
15 1,64 à 2,30(m)	CH <sub>2</sub> du cyclopentyle + H équatoriaux du cyclohexyle
3,46(m) 1H-3,69 1H	les CH du cyclohexyle
4,32(t) 2H	OCH <sub>2</sub>
4,83(m) 1H	-CH du cyclopentyle
20 7,93 2H-8,14 2H AA'BB'	HN-phényle-CO <sub>2</sub> Et
8,88(sl) 1H	N-CH=N
10,70(sl)	H mobile

**EXEMPLE 89** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-éthyl]-

25 4-(trifluorométhyl)-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-(trifluorométhyl)-benzamide.

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml triéthylamine et 0,18 ml de chlorure de 4-trifluoro-méthylbenzoyle puis agite à température ambiante pendant une heure en entraînant à l'éther, essore et sèche sous pression réduite. On obtient ainsi 353 mg de produit attendu.

146

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-(trifluorométhyl)-benzamide.

On mélange 342 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus  
 5 et 428 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 4 heures et demie. On évapore le solvant, chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5 puis reprend par une solution éthanolique d'acide  
 10 chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et récupère 281,6 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,38(m)-1,48(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,70(m)-1,90(m)	
15	2,02(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,16(m)	
	2,04(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,61(m)-3,85(sl)	les CH <sub>2</sub> -NH
20	3,69(tt)	H <sub>1</sub> axial
	4,73(q) 1H	CH du cyclopentyle
	7,79-8,01 AA'BB'	-phényle-
	7,94(sl) ≥ 2H-8,13(s) 1H	N=CH + H mobiles
	8,64(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

25 EXEMPLE 89 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-méthoxy-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-méthoxy-benzamide.

30 On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml triéthylamine et 0,18 ml de chlorure de 4-anisoyl puis agite à température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore



147

les solvants. On chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5 puis  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$  8/2 puis chlorure de méthylène/méthanol/ ammoniaque 85/15/1,5. On recueille 275 mg de produit attendu.

- 5 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-méthoxy-benzamide.

On mélange 263 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 360 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à  
 10 environ 140°C pendant 19 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque en proportion de 85/15/1,5 puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et  
 15 récupère 194 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,37(m)-1,49(m)	les H axiaux du cyclohexyle
	1,70(m)-1,89(m)	
	2,00(m)	les $\text{CH}_2$ du cyclopentyle
20	2,18(m)	
	2,07(m)	H équatoriaux du cyclohexyle
	3,06(sl)	$\text{H}_4$ axial
	3,58(m)-3,80(masqué)	les $\text{CH}_2\text{-NH}$
	3,70(tt)	$\text{H}_1$ axial
25	3,82(s)	-phényle- $\text{O-CH}_3$
	4,74(q)	CH du cyclopentyle
	6,96-7,81 AA'BB'	-phényle-
	7,98(sl)-8,16(s)-8,81(s)	$\text{N=CH} + \text{H mobiles}$
	8,27(tl)	$\text{CH}_2\text{-NH}$

- 30 EXEMPLE 91 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-3,5-dichloro-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-3,5-dichloro-benzamide.

148

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml triéthylamine et 255 mg de chlorure de 3,5-dichlorobenzoyl puis agite à température ambiante pendant 30 minutes. On  
5 ajoute alors 2 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore les solvants. On obtient ainsi 454 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-  
10 éthyl]-3,5-dichloro-benzamide.

On mélange 360 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 450 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/  
15 méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et récupère 280 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

20	1,37(m)-1,52(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,71(m)-1,89(m)	
	2,01(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,17(m)	
	2,06(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
25	3,05(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,58(m)-3,87(sl)	les CH <sub>2</sub> -NH
	3,70(tt)	H <sub>1</sub> axial
	4,75(q) 1H	CH du cyclopentyle
	7,71(tl) 1H	H <sub>a</sub>
30	7,82(dl) 2H	les H <sub>b</sub>
	8,03(sl) 3H	
	8,21(sl)	HN=CH + H mobiles
	8,96(sl) ≤ H1	
	8,70(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

149

**EXEMPLE 92** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-chloro-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-chloro-benzamide.

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml triéthylamine et 0,16 ml de chlorure de 4-chlorobenzoyl puis agite à température ambiante pendant environ 1 heure. On ajoute alors 4 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore les solvants. On obtient ainsi 230 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-chloro-benzamide.

On mélange 222 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 302 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et récupère 208 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,35(m)-1,49(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,70(m)-1,88(m)	
1,97(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,15(m)	
2,04(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
3,05(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,57(m)-3,82(sl)	les CH <sub>2</sub> -NH
3,68(tl)	H <sub>1</sub> axial
4,74(q) 1H	CH du cyclopentyle
7,50(tl)-7,85 AA'BB'	-phényle-
8,01(sl) 3H	

150

8,20(s1) ≤ 1

HN=CH + H mobiles

8,97(s1) ≤ 1H

8,58(t1) 1H

CH<sub>2</sub>-NH

**EXEMPLE 93** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-  
5 cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-  
éthyl]-3,4-dichloro-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-  
amino]-éthyl]-3,4-dichloro-benzamide.

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de  
10 l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml  
triéthylamine et 251 mg de chlorure de 3,4-dichlorobenzoyl  
puis agite à température ambiante pendant 1 heure. On ajoute  
alors 2 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et  
évapore les solvants. On obtient ainsi 237 mg de produit  
15 attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-  
cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-  
éthyl]-3,4-dichloro-benzamide.

On mélange 225 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus  
20 et 285 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à  
environ 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant,  
chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/  
méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution  
éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser,  
25 essore, sèche sous pression réduite et récupère 168 mg de  
produit attendu.

RMN dans DMSO

1,35(m)-1,50(m) 4H

les H axiaux du cyclohexyle

1,69(m)-1,88(m)

30 2,04(masqué) 8H

les CH<sub>2</sub> du cyclopentyle

2,16(m)

2,04(m) 4H

H équatoriaux du cyclohexyle

3,04(s1) 1H

H<sub>4</sub> axial

3,58(m)-3,82(s1)

les CH<sub>2</sub>-NH

	151
3,68(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,74(q) 1H	CH du cyclopentyle
7,71(d) 1H	H <sub>c</sub>
7,80(dd) 1H	H <sub>b</sub>
5 8,03(d) 1H	H <sub>a</sub>
8,06(sl) 3H	
8,24(sl)	N=CH + H mobiles
9,15(sl) ≤ 1H	
8,72(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

10 **EXEMPLE 94** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-3,4-diméthoxy-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-3,4-diméthoxy-benzamide.

15 On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml triéthylamine et 241 mg de chlorure de 3,4-diméthoxybenzoyle puis agite à température ambiante pendant environ 5 heures. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, 20 sèche et évapore les solvants. On obtient ainsi 230 mg de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-3,4-diméthoxy-benzamide.

25 On mélange 230 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 293 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide 30 chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et récupère 99 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,35(m)-1,48(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,69(m)-1,88(m)	

	2,03 (masqué)	152 les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,15(m) 8H	
	2,02(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
	3,05(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
5	3,46(m)-3,77(sl)	les CH <sub>2</sub> -NH
	3,67(tl)	H <sub>1</sub> supposé axial
	3,80(s) 3Hx2	les OCH <sub>3</sub>
	4,74(qt) 1H	CH du cyclopentyle
	6,99(d) 1H	H <sub>3</sub> '
10	7,40 à 7,48(m) 2H	H <sub>4</sub> ' - H <sub>6</sub> '
	7,99(dl) >2H	NH <sub>2</sub> + N=CH-N
	8,22(sl)-8,32(tl)-9,04(sl)	les H mobiles

**EXEMPLE 95** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-

15 éthyl]-2-chloro-4-nitro-benzamide.

Stade 1 : 2-chloro-N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-nitro-benzamide.

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml

20 triéthylamine et 264 mg de chlorure de 2-chloronitrobenzoyle puis agite à température ambiante pendant 3 heures. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore les solvants. On obtient ainsi 295 mg de produit attendu.

25 Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-2-chloro-4-nitro-benzamide.

On mélange 295 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 362 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à 30 environ 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser,

153

essore, sèche sous pression réduite et récupère 105 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,35(m)-1,50(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
5	1,70(m)-1,90(m)	
	1,97(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,17(m)	
	2,05(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
	3,04(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
10	3,59(m)-3,83(masqué)	les CH <sub>2</sub> -NH
	3,71(m) 1H	H <sub>1</sub> axial
	4,76(q) 1H	CH du cyclopentyle
	7,77(d) 1H	H <sub>c</sub>
	8,19(dd) 1H	H <sub>b</sub>
15	8,28(d) 1H	H <sub>a</sub>
	8,02(sl) 3H-9,02(sl) ≤ 1H	N=CH + H mobiles
	8,71(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

**EXEMPLE 96** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzamide.

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml triéthylamine et 241 mg de chlorure de 3,5-trifluorométhylbenzoyle puis agite à température ambiante pendant environ 5 heures. On ajoute alors 2 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore les solvants. On obtient ainsi 390 mg de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzamide.

On mélange 368 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 402 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à 140°C

154

pendant 6 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous

5 pression réduite et récupère 210 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,33(m)-1,48(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,69(m)-1,90(m)-2,15(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,00(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
10	3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,63(m)	les CH <sub>2</sub> -NH
	3,67(masqué)	H <sub>1</sub> supposé axial
	4,74(qt) 1H	CH du cyclopentyle
	8,25(s) 1H	H <sub>a</sub>
15	8,45(s) 2H	les H <sub>b</sub>
	8,04(sl) 3H	CH=N + H mobiles
	9,07(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

**EXEMPLE 97** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-(méthylthio)-benzamide.

20

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-(méthylthio)-benzamide.

On mélange 200 mg d'acide 4-(méthylthio) benzoïque, 205 mg de 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 290 mg de chlorhydrate

25 de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide dans 4 ml de dichlorométhane, ajoute 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7 et agite 4 heures et demie à température ambiante. On ajoute de l'eau, essore, lave à l'éther, sèche et recueille 336 mg de produit attendu.

30 Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-(méthylthio)-benzamide.

On mélange 296 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 393 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à



155

environ 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, 5 essore, sèche sous pression réduite et récupère 51 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,35(m)-1,50(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,69(m)-1,90(m)	
10	1,95(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,15(m)	
	2,03(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
	2,50(masqué)	CH <sub>3</sub> -S-phényle
	3,05(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
15	3,57(m)-3,80(masqué)	les CH <sub>2</sub> -N
	3,68(tl)	H <sub>1</sub> axial
	4,73(q) 1H	CH du cyclopentyle
	7,29-7,77 AA'BB' 4H	-phényle-
	8,02(sl) ≤3H	
20	8,21(sl) 1H	N=CH + H mobiles
	9,06(sl) ≤1H	
	8,45(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

**EXEMPLE 98** : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-fluoro-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-4-fluoro-benzamide.

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 4 ml de chlorure de méthylène, 0,28 ml 30 triéthylamine et 0,14 ml de chlorure de 4-fluorobenzoyl puis agite à température ambiante pendant 2 heures. On ajoute alors de l'éther, essore, sèche, reprend à l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore les solvants. On obtient ainsi 283 mg de produit attendu.

156

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-4-fluoro-benzamide.

On mélange 247 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus  
 5 et 350 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous  
 10 pression réduite et récupère 130 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,37(m)-1,48(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,69(m)-1,89(m)	
2,03(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
15 2,15(m)	
2,03(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
3,06(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,47 à 3,96(m)	les CH <sub>2</sub> -NH + H1 supposé axial
4,74(qt) 1H	CH du cyclopentyle
20 7,25(t) 2H-7,90(t) 2H	F-phényle-CO
8,04(sl) >2H	NH <sub>2</sub> + N=CH
8,23(sl) < 1H	
8,53(tl) < 1H	les H mobiles
9,07(sl) < 1H	

25 EXEMPLE 99 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-3-(trifluorométhyl)-benzamide.

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-3-(trifluorométhyl)-benzamide.

30 On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 203 mg de 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 287 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide dans 4 ml de dichlorométhane, ajoute 230 mg d'acide 3-trifluorométhyl benzoïque et agite 6 heures et

157

demie à température ambiante. On ajoute de l'eau, essore,  
lave à l'éther, sèche et recueille 307 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-  
cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-  
5 éthyl]-3-(trifluorométhyl)-benzamide.

On mélange 290 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus  
et 365 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à  
environ 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant,  
chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/  
10 méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution  
éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser,  
essore, sèche sous pression réduite et récupère 206 mg de  
produit attendu.

RMN dans DMSO

15	1,36(m)-1,51(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,70(m)-1,90(m)	
	1,96(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,16(m)	
	2,04(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
20	3,05(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,61(m)-3,88(sl)	les CH <sub>2</sub> -NH
	3,70(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
	4,74(q) 1H	CH du cyclopentyle
	7,70(t) 1H	H <sub>c</sub>
25	7,86(dl) 1H	H <sub>b</sub>
	8,13(sl) 2H	H <sub>a</sub> et H <sub>d</sub>
	7,99(sl) ≥2H	
	8,17(s) 1H	N=CH + H mobiles
	8,88(sl) ≤1H	
30	8,71(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

EXEMPLE 100 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-  
cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-  
éthyl]-3-(trifluorométhoxy)-benzamide.

158

Stade 1 : N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-3-(trifluorométhoxy)-benzamide.

On mélange 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7, 203 mg de 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 287 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide dans 4 ml de dichlorométhane, ajoute 230 mg d'acide 3-trifluorométhoxy benzoïque et agite 4 heures et demie à température ambiante. On ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore les solvants. On recristallise dans l'éther, essore, sèche et recueille 326 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-3-(trifluorométhoxy)-benzamide.

On mélange 300 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 365 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant, chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et récupère 200 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,36(m)-1,50(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,70(m)-1,90(m)	
1,96(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,15(m)	
2,04(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
3,05(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,60(m)-3,84(sl)	les CH <sub>2</sub> -NH
3,70(tt) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,74(q) 1H	CH du cyclopentyle
7,49(dl) 1H	H <sub>b</sub>
7,59(t) 1H	H <sub>c</sub>

	159
7,75(tl) 1H	H <sub>a</sub>
7,87(dl) 1H	H <sub>d</sub>
7,94(sl) ≤3H-8,10(sl) 1H	N=CH + H mobiles
8,60(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

5 **EXEMPLE 101 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-3-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-benzamide.**

Stade 1 : 3-chloro-N-[2-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-éthyl]-benzamide.

- 10 On mélange 190 mg d'acide 3-chlorobenzoïque, 205 mg de 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 287 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 4 ml de dichlorométhane, ajoute 280 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7 et agite 5 heures et demie à température
- 15 ambiante. On ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore les solvants. On recristallise dans l'éther, essore, sèche et recueille 334 mg de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-N-[2-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-3-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-éthyl]-benzamide.

20

- On mélange 292 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 396 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 6 heures. On évapore le solvant,
- 25 chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 85/15/1,5) puis reprend par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, laisse cristalliser, essore, sèche sous pression réduite et récupère 127,5 mg de produit attendu.

30 RMN dans DMSO

1,35(m)-1,50(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,69(m)-1,90(m)	
1,97(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,15(m)	

	2,03(m) 4H	160 H équatoriaux du cyclohexyle
	3,05(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,58(m)-3,81(masqué)	les CH <sub>2</sub> -NH
	3,68(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
5	4,74(q) 1H	CH du cyclopentyle
	7,47(t) 1H	H <sub>c</sub>
	7,57(ddd) 1H	H <sub>d</sub>
	7,78(dl) 1H	H <sub>b</sub>
	7,84(sl) 1H	H <sub>a</sub>
10	8,03(sl) 3H	
	8,23(sl) 1H	N=CH + H mobiles
	9,06(sl) 1H	
	8,63(tl) 1H	CH <sub>2</sub> -NH

**EXEMPLE 102 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzèneacétate d'éthyle.**

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-benzèneacétate d'éthyle.

On mélange à température ambiante 257 mg du produit  
 20 obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml d'éthanol, et 215 mg de 4-amino-benzèneacétate d'éthyle et 165 mg de carbonate de potassium puis chauffe à une température d'environ 90 °C pendant 20 heures puis laisse revenir à température ambiante. On dilue avec 15 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml d'eau,  
 25 extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, évapore les solvants, reprend à l'éther isopropylique, essore et sèche sous pression réduite à 50 °C. On obtient ainsi 222 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzèneacétate d'éthyle.

On mélange 180 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 360 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane et chauffe à environ 140°C pendant 5 heures. On évapore le solvant,

161

chromatographie sur silice (éluant méthanol/ammoniaque 98/2)  
 puis reprend par une solution éthanolique d'acide  
 chlorhydrique, évapore les solvants, empâte à l'éther,  
 essore, sèche sous pression réduite à 50°C et récupère 142 mg  
 5 de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,20(t)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O
	1,40(m)-1,49(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,72(m)-1,91(m)	
10	2,07(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,20(m)	
	2,07 (m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
	3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,63(s) 2H	phényl-CH <sub>2</sub> -CO
15	3,70(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
	4,10(q)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O
	4,84(q) 1H	CH du cyclopentyle
	7,27-7,90 AA'BB'	-phényle-
	8,07(sl) ≥3H	
20	8,93(sl) 1H	N=CH + H mobiles
	10,56(sl) 1H	

**EXEMPLE 103** : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-  
 cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-N-(2-  
 thiazolyl)-benzènesulfonamide.

25 Stade 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-N-  
 (2-thiazolyl)-benzènesulfonamide.

On introduit à température ambiante 257 mg du produit  
 obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et  
 306 mg de 4-amino-N-(2-thiazolyl)-benzènesulfonamide et  
 30 plonge dans un bain à la température d'environ 100°C pendant  
 14 heures sous agitation puis laisse revenir à température  
 ambiante. On essore, rince à l'éther puis sèche sous pression  
 réduite à 50°C. On obtient ainsi 74 mg de produit attendu.

162

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-N-(2-thiazolyl)-benzènesulfonamide.

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à  
 5 environ 150°C puis ajoute 333 mg du produit obtenu au stade 1  
 ci-dessus. On laisse sous agitation pendant 3 heures puis  
 laisse revenir à température ambiante. On dilue avec 30 ml de  
 dichlorométhane, ajoute 10 ml de méthanol, lave avec 10 ml  
 d'eau, sèche, évapore les solvants et chromatographie sur  
 10 silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2). On reprend le résidu par  
 une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, évapore les  
 solvants, empâte à l'éther, essore, sèche sous pression  
 réduite à température ambiante et récupère 66 mg de produit  
 attendu.

15 RMN dans DMSO

1,38(m)-1,51(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,71(m)-1,91(m)	
2,05(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,18(m)	
20 2,09(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,69(masqué) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,82(q) 1H	CH du cyclopentyle
6,81(d)-7,20(d) 2H	H <sub>a</sub> et H <sub>b</sub>
25 7,77-8,15 AA'BB' 4H	-phényle-
8,06(sl) ≤3H	
8,81(s) 1H	N=CH + H mobiles
10,64(sl) ≤1H	

EXEMPLE 104 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-  
 30 cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-  
 benzènesulfonamide.

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-  
 benzènesulfonamide.



163

On introduit à température ambiante 257 mg du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et 207 mg de sulfanilamide et plonge dans un bain à la température d'environ 100°C pendant 16 heures sous agitation puis laisse revenir à température ambiante. On essore, rince à l'éther puis sèche sous pression réduite à 50°C. On obtient ainsi 339 mg de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzènesulfonamide.

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C puis ajoute 275 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On laisse sous agitation pendant 3 heures puis laisse revenir à température ambiante, évapore les solvants et chromatographie sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2). On reprend le résidu par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, évapore les solvants, empâte à l'éther, essore, sèche sous pression réduite à température ambiante et récupère 205 mg de produit attendu.

20 RMN dans DMSO

1,40(m)-1,55(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,72(m)-1,91(m)	
2,08(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,19(m)	
25 2,08(d) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
3,03(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,71(tt) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,84(qt) 1H	CH du cyclopentyle
7,83-8,16 AA'BB' 4H	-phényle-
30 8,08(sl) >2H	NH <sub>2</sub> -cyclohexyle + N=CH-N
7,17(sl)	
2H-8,88(sl) 1H	H mobiles
10,75(sl) 1H	

EXEMPLE 105 : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-

164

**9-cyclopentyl-N6-(4-méthoxyphényl)-9H-purine-2,6-diamine.**

Stade 1 : 2-chloro-9-cyclopentyl-N-(4-méthoxyphényl)-9H-purin-6-amine.

On introduit à température ambiante 257 mg du produit  
 5 obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et  
 148 mg de p-anisidine et plonge dans un bain à la température  
 d'environ 100°C pendant 17 heures sous agitation puis laisse  
 revenir à température ambiante. On essore, rince à l'éther  
 puis sèche sous pression réduite à 50°C. On obtient ainsi 239  
 10 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-méthoxyphényl)-9H-purine-2,6-diamine.

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à  
 environ 150°C puis ajoute 172 mg du produit obtenu au stade 1  
 15 ci-dessus. On laisse sous agitation pendant 2 heures et demie  
 puis laisse revenir à température ambiante. On évapore les  
 solvants et chromatographie le résidu sur silice (éluant :  
 MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2). On reprend le résidu par une solution  
 éthanolique d'acide chlorhydrique, évapore les solvants,  
 20 empâte à l'éther, essore, sèche sous pression réduite à  
 température ambiante et récupère 188 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

1,36(m)-1,51(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,71(m)-1,91(m)	
25 2,05(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,20(m)	
2,06(d) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,68(tt) 1H	H <sub>1</sub> axial
30 3,78(s) 3H	OCH <sub>3</sub>
4,82(qt) 1H	CH du cyclopentyle
6,98 2H-7,78 2H AA'BB'	-phényle-O
8,06(sl) <3H	NH <sub>2</sub> -cyclohexyle + N=CH-N
8,83(sl) <2H-10,53(sl) <1H	H mobiles

165

**EXEMPLE 106** : Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzèneacétate de butyle.

Stade 1 : 4-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-  
5 benzèneacétate de butyle.

On mélange à température ambiante 257 mg du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml d'éthanol, 215 mg de 4-amino phényl méthyl carboxylate d'éthyle et 165 mg de carbonate de potassium puis chauffe à une température  
10 d'environ 100 °C pendant 24 heures puis laisse revenir à température ambiante. On évapore les solvants, dilue avec 10 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore les solvants et chromatographie sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 8/2).  
Stade 2 : dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclo-  
15 hexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzène-acétate de butyle.

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C et 200 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On laisse sous agitation pendant 5 heures et demie  
20 puis laisse revenir à température ambiante, évapore les solvants et chromatographie le résidu sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2). On reprend le résidu par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, évapore les solvants, empâte à l'éther, essore, sèche sous pression réduite à  
25 température ambiante et récupère 165 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

0,88 (t)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O
1,32 (m)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O
1,56 (m)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O
30 4,06 (t)	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O
1,37 (m)-1,52 (m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,72 (m)-1,92 (m)	
2,08 (m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,21 (m)	

	2,08(d) 4H	166 H équatoriaux du cyclohexyle
	3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,64(s) 2H	-phényle-CH <sub>2</sub> -CO
	3,70(tt) 1H	H <sub>1</sub> axial
5	4,85(qt) 1H	CH du cyclopentyle
	7,28 2H-7,90 2H AA'BB'	-phényle-O
	8,10(sl) <3H	NH <sub>2</sub> -cyclohexyle + N=CH-N
	9,02(sl) <1H-10,67(sl) <1H	H mobiles

**EXEMPLE 107** : Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-  
 10 9-cyclopentyl-N6-[4-(1H-tétrazol-5-yl)phényl]-9H-purin-2,6-diamine.

On mélange à température ambiante 296 mg du produit obtenu à l'exemple 83 dans 3 ml de toluène et 0,26 ml d'azido tributyl étain puis chauffe à une température d'environ  
 15 120°C pendant 22 heures puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute 7 ml de tetrahydrofuranne à la suspension obtenue, fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 1 minute puis de l'azote pendant 10 minutes, essore le produit obtenu, le rince à l'éther et le sèche sous  
 20 pression réduite à 50°C. On obtient ainsi 374 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,43(m)-1,55(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,72(m)-1,91(m)	
25	2,09(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,20(m)	
	2,09(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
	3,06 (sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,75(tt) 1H	H <sub>1</sub> axial
30	4,83(m) 1H	CH du cyclopentyle
	8,12-8,23 AA'BB'	-phényle-O
	8,03(sl) ≥3H	
	8,84(sl) 1H	N=CH-N + H mobiles
	10,69(sl) 1H	

167

**EXEMPLE 108** : Dichlorhydrate de trans-3-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzamide.

Stade 1 : 3-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-  
5 benzamide.

On introduit à température ambiante 257 mg du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 4 ml de n-butanol et 163 mg de 3-amino benzamide et plonge dans un bain à la température d'environ 100°C pendant 16 heures sous agitation  
10 puis laisse revenir à température ambiante. On essore, rince à l'éther puis sèche sous pression réduite à température ambiante. On obtient ainsi 334 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-3-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-  
15 benzamide.

On porte 400 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C et 250 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On laisse sous agitation pendant 5 heures puis laisse revenir à température ambiante pendant 16 heures. On ajoute 8  
20 ml de méthanol, chromatographie sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2). On reprend le résidu par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, évapore les solvants, empâte à l'éther, essore, sèche sous pression réduite à température ambiante et récupère 101 mg de produit attendu.

25 RMN dans DMSO

1,38(m)-1,52(m) 4H	les H axiaux du cyclohexyle
1,71(m)-1,92(m)	
2,03(masqué)	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
2,21(m) 8H	
30 2,05(d) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
2,99(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
3,76(t) 1H	H <sub>1</sub> axial
4,85(qt) 1H	CH du cyclopentyle
7,46(t) 1H	H <sub>5</sub> '

	168
7,60(d) 1H	H <sub>6</sub> '
8,09(s1) 2H	H <sub>4</sub> '
8,11(s1) 3H	NH <sub>2</sub> -cyclohexyle + N=CH-N
8,29(s1) 1H	H <sub>2</sub> '
5 7,29(s1)	
9,04(s) 1H	H mobiles
10,79(s1) <1H	

**EXEMPLE 109** : Dichlorhydrate de trans-5-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-1,3-benzènedicarboxylate de diéthyle.

Stade 1 : 5-[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-1,3-benzènedicarboxylate de diéthyle.

On mélange à température ambiante 514 mg du produit obtenu au Stade 1 de l'exemple 1 dans 8 ml de butanol, 570 mg de 5-amino-1,3-benzènediacétate de diéthyle et 331 mg de carbonate de potassium puis chauffe à une température d'environ 100 °C pendant 5 heures et demie puis laisse revenir à température ambiante. On dilue avec 15 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore les solvants, empâte à l'éther, sèche sous pression réduite et obtient ainsi 723 mg de produit attendu.

Stade 2 : Dichlorhydrate de trans-5-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-1,3-benzènedicarboxylate de diéthyle.

On porte 1,12 g de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C et 641 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On laisse sous agitation pendant 6 heures et demie puis laisse revenir à température ambiante pendant 16 heures. On ajoute 8 ml de méthanol, chromatographie sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2). On reprend 116 mg de produit par une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, évapore les solvants, empâte à l'éther, essore, sèche sous pression réduite à température ambiante et récupère 144 mg de produit attendu.

169

RMN dans DMSO

	1,37(m) 10H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,72(m)-1,92(m)	
	2,05(masqué) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
5	2,21(m)	
	2,03 (m) 4H	les CH <sub>3</sub> + H équatoriaux du cyclohexyle
	2,97(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,73(t) 1H	H <sub>1</sub> axial
10	4,40(q) 4H	les CH <sub>2</sub> O
	4,84(qt) 1H	CH du cyclopentyle
	8,02(sl) <3H	NH <sub>2</sub> -cyclohexyle + N=CH-N
	8,20(t) 1H	H <sub>4</sub> '
	8,66(d) 2H	H <sub>2</sub> '-H <sub>6</sub> '
15	8,85(sl)-10,90(sl) <1H	H mobiles

**EXEMPLE 110 : Acide trans-5-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-1,3-benzènedicarboxylique (sel de disodium).**

On introduit 370 mg de produit préparé comme à l'exemple 109 dans 5 ml d'éthanol, ajoute 1,5 ml de soude 1N et agite 21 heures à température ambiante. On ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique concentré au milieu réactionnel puis 10 ml d'eau, essore le précipité, sèche sous pression réduite à 50°C. On reprend le résidu dans 50 ml de méthanol, ajoute 3 ml de soude 1N, évapore à sec, empâte dans l'éther et recueille 475 mg de produit attendu.

RMN dans DMSO

	1,12(m)-1,27(m) 4H	H axiaux du cyclohexyle
	1,67(m)-1,95(m) 4H	H équatoriaux du cyclohexyle
30	1,68(m)-1,90(m)	
	2,05(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,51(masqué)	
	2,51(masqué)	H <sub>4</sub> axial
	3,75(tt) 1H	H <sub>1</sub> axial

	170
4,61(m) 1H	CH du cyclopentyle
7,40(s) 1H	N=CH
7,87(s) 1H	H <sub>a</sub>
7,99(s) 2H	les H <sub>b</sub>

5 **EXEMPLE 111** : Dichlorhydrate de trans-3-[[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-méthyl]-benzoate d'éthyle.

Stade 1 : 3-[[[(2-chloro-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl)-amino]-méthyl]-benzoate d'éthyle.

10 On introduit à température ambiante 1,03 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 18 ml de n-butanol et 872 mg de 3-(aminométhyl)-benzèneacétate d'éthyle et agite pendant 5 heures et demie dans un bain à 100°C puis laisse revenir à température ambiante. On évapore les solvants,  
15 reprend au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore les solvants. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9/1) et recueille 482 mg de produit attendu.

Stade 2 : dichlorhydrate de trans-3-[[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-méthyl]-benzoate d'éthyle.

On porte 750 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à environ 150°C puis ajoute 375 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, maintient sous agitation à 140°C pendant 5 heures  
25 30 puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute alors 5 ml de méthanol, chromatographie sur silice (éluant : MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98/2, recueille 314 mg de produit, en reprend 67 mg de dans 4 ml de solution éthanolique d'acide chlorhydrique évapore les solvants et récupère 84 mg de produit attendu.

30 RMN dans DMSO

1,32(t) 3H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> O
4,32(q) 2H	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> O
1,35(m)-1,48(m)	H axiaux du cyclohexyle
1,69(m)-1,88(m)	



	2,03(masqué) 8H	171 les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	2,17(m)	
	3,02(sl) 1H	H <sub>4</sub> axial
	3,69(tl) 1H	H <sub>1</sub> axial
5	4,76(qt) 1H	CH du cyclopentyle
	4,91(sl)	HN-CH <sub>2</sub> -phényle
	7,50(t) 1H	H <sub>5</sub> '
	7,70(d) 1H-7,87(d) 1H	H <sub>4</sub> '-H <sub>6</sub> '
	8,01(s) 1H	H <sub>2</sub> '
10	8,08(sl) <3H	NH <sub>2</sub> -cyclohexyle + N=CH-N
	8,42(sl) <1H-9,53(sl) <1H	H mobiles

**EXEMPLE 112** : Acide trans-3-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-méthyl]-benzoïque.

On introduit à température ambiante 250 mg du produit  
 15 obtenu à l'exemple 111 dans 5 ml d'éthanol et ajoute 0,6 ml de soude N. On agite 12 heures à température ambiante, évapore les solvants, empâte à l'éther sèche sous pression réduite à température ambiante et recueille 227 mg de produit attendu.

20	<u>RMN dans DMSO</u>	
	de 1,00 à 1,30(m) 5H	les H axiaux du cyclohexyle
	1,66(m)-1,90(m)-2,03(m) 8H	les CH <sub>2</sub> du cyclopentyle
	1,75(m)-1,90(m) 5H	les H équatoriaux du cyclohexyle
	3,60(m) 1H	H <sub>1</sub> axial
25	4,65(m) 1H	CH du cyclopentyle
	4,68(masqué) 2H	HN-CH <sub>2</sub> -phényle
	5,73(dl) 1H	N=C(NH)-N=
	7,15(t) 1H	H <sub>c</sub>
	7,25(dl)-7,69(masqué) 2H	H <sub>b</sub> -H <sub>d</sub>
30	7,40(tl) 1H	HN-CH <sub>2</sub> -phényle
	7,68(s) 1H	N=CH
	7,86(sl) 1H	H <sub>a</sub>

**EXEMPLE 113 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :**

On a préparé des comprimés répondant à la formule  
suivante :

Produit de l'exemple 6 .....	0,2 g
5 Excipient pour un comprimé terminé à .....	1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,  
stéarate de magnésium).

**EXEMPLE 114 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :**

On a préparé des comprimés répondant à la formule  
10 suivante :

Produit de l'exemple 59.....	0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à .....	1 g

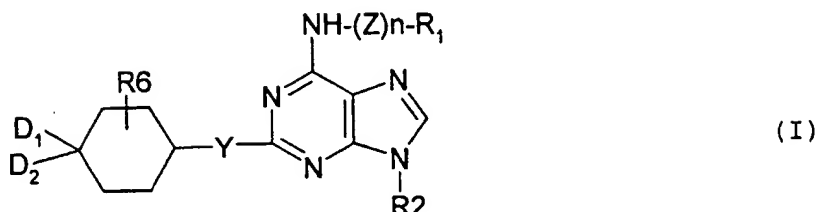
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,  
stéarate de magnésium).

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I):

5

10



dans laquelle :

Z représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{COO}-$ ,

15  $-\text{CONH}-$  ou  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_3-$ ,

n représente l'entier 0 ou 1,

$\text{R}_1$  est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux aryle,  $-\text{CH}_2$ -aryle,  $-\text{SO}_2$ -aryle,  $-\text{CO}$ -aryle, hétérocyclique,  $-\text{CH}_2$ -hétérocyclique, alkyle et  $-\text{SO}_2$ -alkyle,

20  $\text{R}_2$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 10 atomes de carbone éventuellement substitué, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique saturé ou insaturé constitué au plus de 6 chaînons tels que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, un

25 atome de soufre ou le radical  $\text{NR}_3$ ,

Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical  $\text{NR}_3$ ,

$\text{D}_1$  et  $\text{D}_2$  soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux

30 alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux  $\text{NHR}_5$ , soit forment ensemble le radical  $=\text{O}$  ou  $=\text{N}-\text{OR}_4$ ,

$\text{R}_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle,

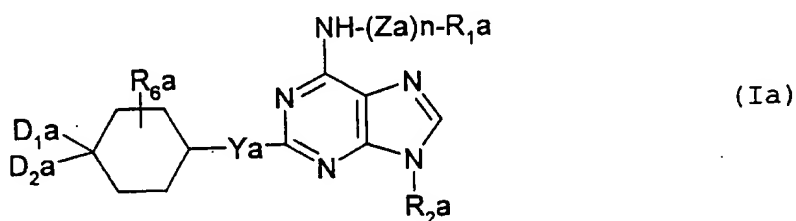
- $R_4$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou aryle,
- $R_5$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical  $-\text{COOtBu}$  (Boc),
- 5  $R_6$  représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxyle, un radical alkyle, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical  $\text{NHR}_3$ ,
- tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au
- 10 plus 6 atomes de carbone,
- tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone (sauf spécifié),
- tous les radicaux cycloalkyle, alkyle, aryle et hétéro-
- 15 cyclique définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, aryle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux  $-\text{NHR}_4$ ,  $-\text{COR}_4$ ,  $-\text{COOR}_4$  et
- 20  $-\text{CONHR}_4$  dans lesquels  $R_4$  a la signification indiquée ci-dessus et les radicaux à fonction acide et isostères d'acide,
- tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone
- 25 éventuellement substitués par un radical CN ou par un radical  $\text{COOR}_4$  dans lequel  $R_4$  a la signification indiquée ci-dessus,
- tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol, par un radical  $-\text{S-alkyle}$  renfermant au plus 6 atomes de carbone ou
- 30 par un radical aryle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,

175

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, répondant à la formule (Ia):

10



15 dans laquelle:

Za représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  ou  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_3\text{a}-$ ,

n représente l'entier 0 ou 1,

R<sub>1a</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle,  $-\text{CH}_2$ -phényle,  $-\text{SO}_2$ -phényle,  $-\text{CO}$ -phényle, pyridyle,  $-\text{CH}_2$ -pyridyle, alkyle et  $-\text{SO}_2$ -alkyle,

R<sub>2a</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle ou un radical hétérocyclique saturé ou insaturé constitué de 5 chaînons tels que l'un des chaînons représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical NR<sub>3</sub>,

Ya représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou le radical NR<sub>3a</sub>,

D<sub>1a</sub> et D<sub>2a</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux NHR<sub>5a</sub>, soit forment ensemble le radical  $=\text{O}$  ou  $=\text{N}-\text{OR}_4\text{a}$ ,

R<sub>3a</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle,

- $R_{4a}$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle,
- $R_{5a}$  représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle ou le radical  $-COOtBu$  (Boc),
- 5  $R_{6a}$  représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxyle, un radical alkyle, alcoxy linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical  $NHR_{3a}$ ,
- tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au
- 10 plus 6 atomes de carbone,
- tous les radicaux alkyle définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- tous les radicaux cycloalkyle, alkyle et phényle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
- 15 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, aryle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,  $-NHR_{4a}$ ,  $-COR_{4a}$ ,  $-COOR_{4a}$  et  $-CONHR_{4a}$  dans lesquels  $R_{4a}$  a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux  $SO_3H$ ,
- 20  $PO(OH)_2$ ,  $NH-SO_2-CF_3$ ,  $NH-SO_2-NH-V$ ,  $SO_2-NH-V$  et  $NH-SO_2-NH-CO-V$  dans lesquels  $V$  représente un atome d'hydrogène, un radical phényle, thiazolyle, alkyle ou alkényle, les radicaux alkyle et alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 25 tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical  $CN$  ou  $COOR_{4a}$  dans lequel  $R_{4a}$  a la signification indiquée ci-dessus,
- 30 le radical  $-S$ -alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical aryle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et le radical dioxol,

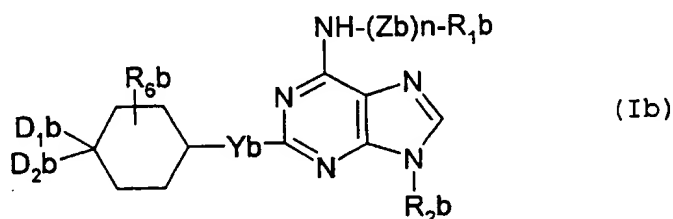
177

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

5 desdits produits de formule (Ia).

3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, répondant à la formule (Ib):

10



15 dans laquelle:

Zb représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  ou  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_3\text{b}-$ ,

n représente l'entier 0 ou 1,

R<sub>1b</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux phényle,  $-\text{CH}_2$ -phényle,  $-\text{CO}$ -phényle,  $-\text{SO}_2$ -phényle, pyridyle,   
 20  $-\text{CH}_2$ -pyridyle, alkyle, et  $-\text{SO}_2$ -alkyle, dans lesquels le radical alkyle renferme au plus 4 atomes de carbone et les radicaux alkyle et phényle sont éventuellement substitués comme indiqué ci-après,

25 R<sub>2b</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, un radical tetrahydrofuryle, tétrahydrothiényne, pyrrolinyle ou pyrrolidinyle,

30 Yb représente l'atome d'oxygène ou le radical  $\text{NR}_3\text{b}$ ,

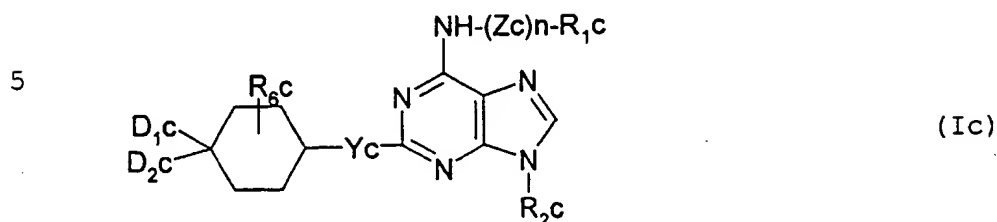
D<sub>1b</sub> et D<sub>2b</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux  $\text{NHR}_5\text{b}$ , soit forment ensemble

- le radical =O ou =N-OR<sub>4b</sub>,  
R<sub>3b</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou -CH<sub>2</sub>-phényle,
- 5 R<sub>4b</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par le radical -NHR<sub>3b</sub>,  
R<sub>5b</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
- 10 cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le radical -COOtBu (Boc),  
tous les radicaux cycloalkyle, alkyle et phényle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
- 15 hydroxyle, cyano, nitro, phényle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, -NHR<sub>4b</sub>, -COR<sub>4b</sub> et -CONHR<sub>4b</sub> dans lesquels R<sub>4b</sub> a la signification indiquée ci-dessus, et les radicaux SO<sub>3</sub>H, PO(OH)<sub>2</sub> et NH-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> et
- 20 SO<sub>2</sub>-NH-thiazolyle,  
tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical CN ou
- 25 COOR<sub>4b</sub> dans lequel R<sub>4b</sub> a la signification indiquée ci-dessus, le radical -S-alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, le radical tétrazolyle, le radical cycloalkyle éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes choisis parmi les atomes d'oxygène ou d'azote et le radical dioxol,
- 30 lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ib).



179

4) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, répondant à la formule (Ic):

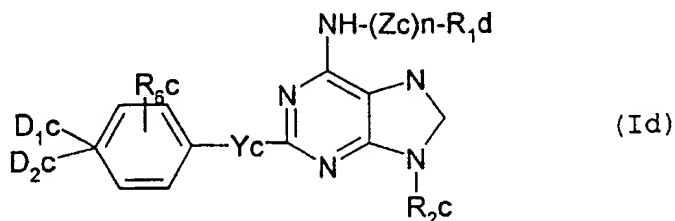


10 dans laquelle:

Zc représente le radical divalent -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Nalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-phényle dans  
 lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués  
 par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluoro-  
 15 méthyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou  
 carboxy libre, salifié ou estérifié,  
 n représente l'entier 0 ou 1,  
 R<sub>1c</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux  
 phényle, -CH<sub>2</sub>-phényle, -SO<sub>2</sub>-phényle, -CO-phényle, pyridyle,  
 20 alkyle et -SO<sub>2</sub>-alkyle, dans lesquels les radicaux alkyle  
 renferment au plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement  
 substitués par un radical carboxy libre, salifié ou  
 estérifié, et tous les radicaux phényle sont éventuellement  
 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
 25 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, cyano, nitro,  
 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, thioalkyle et alcoxy  
 renfermant au plus 4 atomes de carbone, alkyle renfermant au  
 plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un  
 radical cyano, -COOH ou COOalk, les radicaux phényle,  
 30 tétrazolyle, cycloalkyle interrompu par un ou plusieurs  
 atomes d'oxygène ou d'azote, les radicaux -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> et  
 SO<sub>2</sub>-NH-thiazolyle, les radicaux dioxol, carboxy libre,  
 estérifié ou salifié et les radicaux -NHR<sub>4c</sub> et -CONHR<sub>4c</sub> dans  
 lesquels R<sub>4c</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical

- alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cyclohexyle éventuellement substitué par un radical  $\text{NH}_2$ ,  $\text{R}_2\text{C}$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux
- 5 cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical tétrahydrothiényl,
- $\text{Yc}$  représente l'atome d'oxygène ou le radical  $-\text{NH}$  ou  $-\text{Nalkyle}$  dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,
- 10  $\text{D}_1\text{C}$  et  $\text{D}_2\text{C}$  soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{COOtBu}$  ou  $-\text{NHalkyle}$  dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié
- 15 renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical  $=\text{O}$  ou  $=\text{N}-\text{Oalkyle}$ , dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone,  $\text{R}_6\text{C}$  représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le radical hydroxyle,
- 20 lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).
- 25 5) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, répondant à la formule (Id):

30



dans laquelle:

- Zc représente le radical divalent  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Nalkyle}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{phényle}$  dans  
lesquels les radicaux phényle sont éventuellement substitués  
par un atome d'halogène, un radical hydroxyle, trifluoro-  
5 méthyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou  
carboxy libre, salifié ou estérifié,  
n représente l'entier 0 ou 1,  
R<sub>1d</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux  
phényle,  $-\text{CH}_2-\text{phényle}$ ,  $-\text{SO}_2-\text{phényle}$ ,  $-\text{CO}-\text{phényle}$ , alkyle et  
10  $-\text{SO}_2-\text{alkyle}$ , dans lesquels les radicaux alkyle renferment au  
plus 4 atomes de carbone et sont éventuellement substitués  
par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, et tous  
les radicaux phényle sont éventuellement substitués par un ou  
plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les  
15 radicaux hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle,  
trifluorométhoxy, thioalkyle et alcoxy renfermant au plus 4  
atomes de carbone, alkyle renfermant au plus 4 atomes de  
carbone éventuellement substitué par un radical cyano ou  
carboxy libre ou estérifié, les radicaux morpholinyle,  
20 phényle, tétrazolyle,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2-\text{NH}-\text{thiazolyle}$ , dioxol,  
carboxy libre, estérifié ou salifié,  $-\text{NHR}_4\text{C}$  et  $-\text{CONHR}_4\text{C}$  dans  
lesquels R<sub>4c</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical  
alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical  
cyclohexyle éventuellement substitué par un radical  $\text{NH}_2$ ,  
25 R<sub>2c</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié  
renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux  
cyclopentyle, tétrahydrofuryle ou le radical tétrahydro-  
thiényl,  
Yc représente l'atome d'oxygène ou le radical  $-\text{NH}$  ou  
30  $-\text{N}-\text{alkyle}$  dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié  
renferme au plus 4 atomes de carbone,  
D<sub>1c</sub> et D<sub>2c</sub> soit, identiques ou différents, sont choisis parmi  
l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux  
alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4

atomes de carbone et les radicaux -NH<sub>2</sub>, -NH-COOtBu ou -NH-alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, R<sub>6</sub>C représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou le radical hydroxyle, lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo- isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Id).

6) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, répondant aux formules suivantes :

- 15 - Dichlorhydrate de trans-4-[[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-méthyl]-benzoate de butyle,
- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,
- 20 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(phénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine,
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(2-aminoéthyl)-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,
- 25 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[[4-méthoxyphényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine,
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[[4-chloro-3-(trifluorométhyl)-phényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,
- 30 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[(diphénylméthyl)-amino]-éthyl]-9H-purin-2,6-diamine,

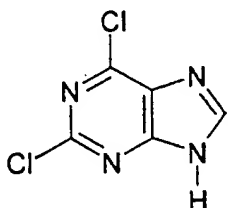
- Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-[2-[(4-chlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9-cyclopentyl-9H-purin-2,6-diamine,
  - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(tétrahydro-3-thiényl)-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,
  - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tétrahydro-3-thiényl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
  - 10 - Dichlorhydrate de trans(.+-.)-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(tétrahydro-3-furanyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
  - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-(1-éthylpropyl)-N6-[4-(trifluorométhoxy)-phényl]-9H-purin-2,6-diamine,
  - 15 - Dichlorhydrate de trans-4[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-(1-éthylpropyl)-9H-purine-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle.
- 7) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6, répondant aux formules
- 20 suivantes :
- Dichlorhydrate de trans -3-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-benzoate d'éthyle,
  - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(3,4-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine,
  - 25 - Trichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[2-[(3,5-dichlorophényl)-méthyl]-amino]-éthyl]-9H-purine-2,6-diamine,
  - Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]benzèneacétonitrile,
  - 30 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-[4-(4-morpholinyl)-phényl]-9H-purine-2,6-diamine,

184

- Dichlorhydrate de trans-4-[[2-[(4-aminocyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]amino]-benzonitrile,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-nitrophényl)-9H-purine-2,6-diamine,
- 5 - Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-N6-(4-aminophényl)-9-cyclopentyl-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-N2-(4-aminocyclohexyl)-9-cyclopentyl-N6-(4-méthoxyphényl)-9H-purine-2,6-diamine,
- Dichlorhydrate de trans-5-[[2-[(4-amino-cyclohexyl)-amino]-9-cyclopentyl-9H-purin-6-yl]-amino]-1,3-benzènedicarboxylate de diéthyle.

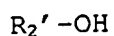
8) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

15



(II)

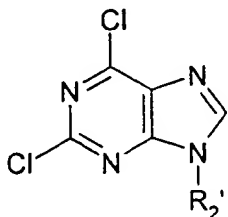
20 à une réaction avec un composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle  $R_2'$  a la signification indiquée à la  
 25 revendication 1 pour  $R_2$ , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir le produit de formule (IV) :

30



(IV)

185

dans laquelle  $R_2'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
produit de formule (IV) que l'on soumet aux réactions de  
l'une quelconque des voies 1 à 6 suivantes:

soit, selon la voie 1, l'on soumet le produit de formule (IV)  
5 à une réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée à la  
10 revendication 1 pour  $R_1$ , dans laquelle les éventuelles  
fonctions réactives sont éventuellement protégées par des  
groupements protecteurs, et  $n$  représente l'entier 0 ou 1 et  
lorsque  $n$  représente 1, alors  $Z_1'$  représente  $-CH_2$  pour obtenir  
un produit de formule (VIII) :

15



20

dans laquelle  $R_1'$ ,  $R_2'$  et  $Z_1'$  ont les significations indiquées  
ci-dessus,

soit, selon la voie 2, l'on soumet le produit de formule (IV)  
à une réaction avec un composé de formule (VI):

25



dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus, dans  
laquelle les éventuelles fonctions réactives sont  
30 éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
pour obtenir un produit de formule (IX) :

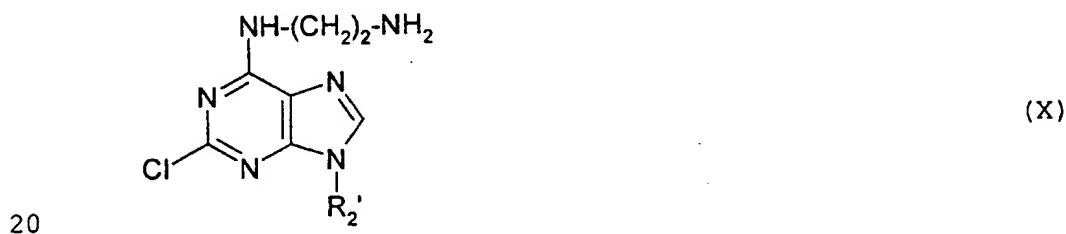


dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

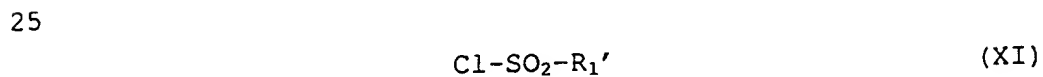
10 soit, selon la voie 3, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec le composé de formule (VII):



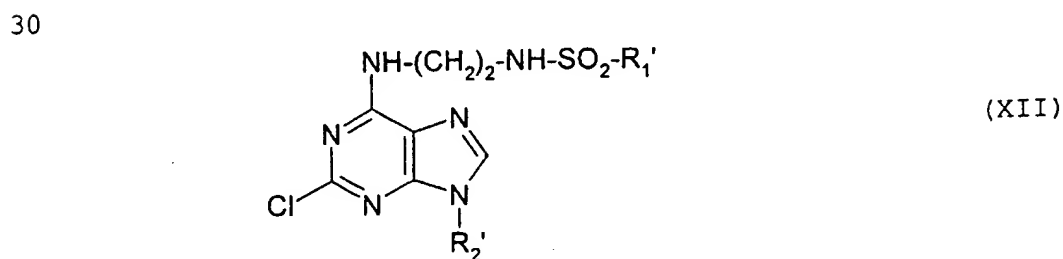
15 pour obtenir un produit de formule (X) :



dans laquelle  $R_2'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
produit de formule (X) que l'on soumet :  
soit à une réaction avec un composé de formule (XI):



dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus,  
pour obtenir un composé de formule (XII) :





187

dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

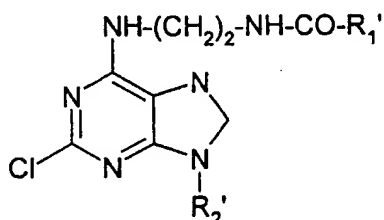
soit à une réaction avec un produit de formule (XI)<sub>A</sub> :

5

(XI)<sub>A</sub>

dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (XII)<sub>A</sub> :

10

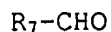
(XII)<sub>A</sub>

15

dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

soit à une réaction en présence d'un réducteur avec un produit de formule (XVII) :

20

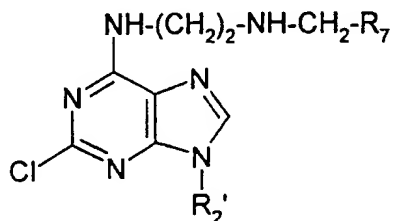


(XVII)

dans laquelle  $R_7$  représente un radical aryle, hétérocyclique ou alkyle, ces radicaux étant tels que définis ci-dessus pour

25 le radical  $R_1$  dans lesquels les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (XIII) :

30



(XIII)

188

dans laquelle  $R_2'$  et  $R_7$  ont les significations indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 4, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec un composé de formule (XVIII) :

5



dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule ( $M_1$ ) :

10



15

dans laquelle  $R_1'$  et  $R_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

soit, selon la voie 5 ou 6, l'on soumet le produit de formule (IV) à une réaction avec l'ammoniac pour obtenir un produit

20 de formule (XIX) :



25

dans laquelle  $R_2'$  a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (XIX) que l'on soumet :

ou bien, selon la voie 5, à une réaction avec un produit de

30 formule (XX):

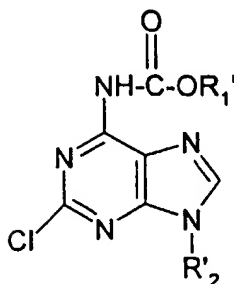


dans laquelle  $R_1'$  a la signification indiquée ci-dessus,

189

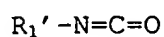
pour obtenir un produit de formule (M<sub>2</sub>) :

5

(M<sub>2</sub>)

dans laquelle R<sub>1</sub>' et R<sub>2</sub>' ont les significations indiquées ci-dessus,

ou bien, selon la voie 6, à une réaction avec un isocyanate de formule (XXI) :

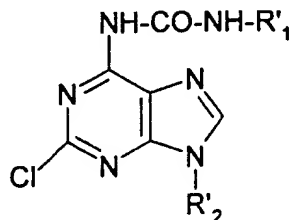


(XXI)

15

dans laquelle R<sub>1</sub>' a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (M<sub>3</sub>) :

20

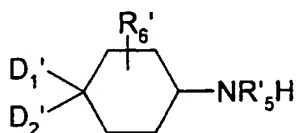
(M<sub>3</sub>)

dans laquelle R<sub>1</sub>' et R<sub>2</sub>' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (VIII), (IX), (XII), (XIII), (M<sub>1</sub>), (M<sub>2</sub>) et (M<sub>3</sub>) que l'on peut soumettre aux réactions de l'une quelconque des voies a), b) ou c) suivantes:

a) soit à une réaction avec un composé de formule (XIV) :

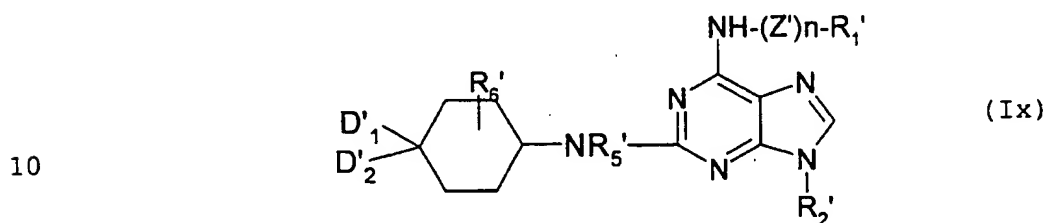
30



(XIV)

190

dans laquelle  $D_1'$ ,  $D_2'$ ,  $R_5'$  et  $R_6'$  ont les significations indiquées précédemment respectivement pour  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $R_5$  et  $R_6$  dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (Ix) :



dans laquelle  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_5'$ ,  $R_6'$ ,  $D_1'$  et  $D_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus et  $Z'$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $Z$  dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, produit de formule (Ix) qui correspond donc à un produit de formule (I') dans laquelle  $Y$  représente  $-NR_5-$  les produits de formule (I') ayant la signification indiquée ci-dessus pour les produits de formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, b) soit à une réaction avec un composé de formule (XV) :

25

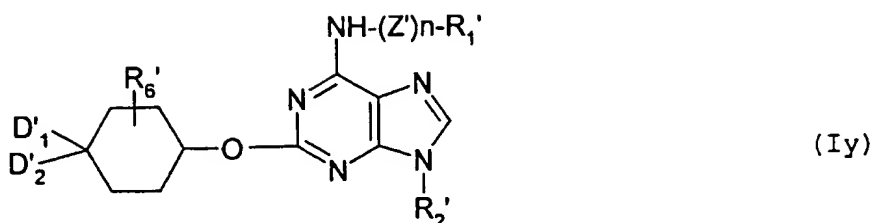


30

dans laquelle  $D_1'$  et  $D_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (Iy) :

191

5



dans laquelle  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_5'$ ,  $R_6'$ ,  $D_1'$ ,  $D_2'$  et  $Z'$  ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (Iy) qui correspond donc à un produit de

10 formule (I') tel que défini ci-dessus dans laquelle Y représente -O-

c) soit à une réaction avec un composé de formule (XVI) :

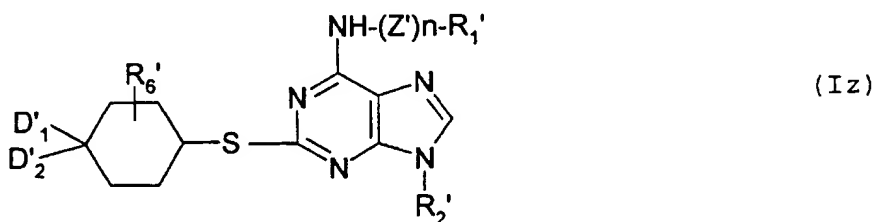
15



dans laquelle  $D_1'$  et  $D_2'$  ont les significations indiquées ci-dessus,

20 pour obtenir un produit de formule (Iz) :

25



dans laquelle  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_5'$ ,  $R_6'$ ,  $D_1'$ ,  $D_2'$  et  $Z'$  ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (Iz) qui correspond donc à un produit de

30 formule (I') tel que défini ci-dessus dans laquelle Y représente -S- ,

produits de formules (Ix), (Iy) et (Iz) qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si

nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en  
5 fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- 10 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 15 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyne,
- i) une réaction de réduction des composés nitrés en composés  
20 aminés,
- j) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- k) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- 25 l) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,  
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 30 9) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 7, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

10) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 9.

11) A titre de produits industriels nouveaux, les composés  
5 de formules (VIII), (IX), (X), (XII), (XII)<sub>A</sub>, (XIII), (M<sub>1</sub>), (M<sub>2</sub>) et (M<sub>3</sub>).

12) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de  
10 cancers ou encore pour le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie d'Alzheimer.

13) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10, caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments  
15 antineurodégénératifs notamment anti-apoptose neuronale.

14) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 7, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers, au traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles  
20 dues à des champignons ou à des protistes, au traitement de la maladie d'Alzheimer ou au traitement d'affections neurodégénératives notamment l'apoptose neuronale.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01335

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D473/16 C07D473/40 A61K31/52 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 07705 A (MEIJER LAURENT ;SCHULTZ PETER (US); KIM SUNG HOU (US); UNIV CALIFO) 18 February 1999 (1999-02-18) claims	1-14
A	WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC ;BLUM CHERI LYNN (US); LUM ROBERT T (US); MACK) 12 February 1998 (1998-02-12) claims	1-14
A	WO 98 16528 A (CHIRON CORP ;UNIV CALIFORNIA (US)) 23 April 1998 (1998-04-23) claims	1-14
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 2000

Date of mailing of the international search report

07/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/01335

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 16452 A (CIBA GEIGY AG ;ZIMMERMANN JUERG (CH); CAPRARO HANS GEORG (CH); PET) 9 May 1997 (1997-05-09) claims ---	1-14
A	WO 97 20842 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ;MEIJER LAURENT (FR); BISAGNI EMILE (FR); L) 12 June 1997 (1997-06-12) cited in the application claims ---	1,2
A	EP 0 452 680 A (HOECHST AG) 23 October 1991 (1991-10-23) claims ---	1-14
A	EP 0 545 413 A (MARION MERRELL DOW INC) 9 June 1993 (1993-06-09) claims -----	1-14

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/01335

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D473/16 C07D473/40 A61K31/52 A61P25/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 07705 A (MEIJER LAURENT ; SCHULTZ PETER (US); KIM SUNG HOU (US); UNIV CALIFO) 18 février 1999 (1999-02-18) revendications	1-14
A	WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC ; BLUM CHERI LYNN (US); LUM ROBERT T (US); MACK) 12 février 1998 (1998-02-12) revendications	1-14
A	WO 98 16528 A (CHIRON CORP ; UNIV CALIFORNIA (US)) 23 avril 1998 (1998-04-23) revendications	1-14
	-/-	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 août 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0545413 A		US 5916892 A	29-06-1999
		US 5929079 A	27-07-1999
		US 5905085 A	18-05-1999
		ZA 9209318 A	07-06-1993

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01335

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9907705	A	18-02-1999	AU 8773098	A	01-03-1999
			EP 1003746	A	31-05-2000
WO 9805335	A	12-02-1998	US 5866702	A	02-02-1999
			AU 3900097	A	25-02-1998
			CN 1231611	A	13-10-1999
			EP 1021186	A	26-07-2000
			NO 990466	A	25-03-1999
			PL 331408	A	19-07-1999
WO 9816528	A	23-04-1998	AU 4920397	A	11-05-1998
WO 9716452	A	09-05-1997	AU 7296896	A	22-05-1997
			BR 9611157	A	30-03-1999
			CA 2234609	A	09-05-1997
			CN 1202896	A	23-12-1998
			EP 0874846	A	04-11-1998
			JP 11514336	T	07-12-1999
WO 9720842	A	12-06-1997	FR 2741881	A	06-06-1997
			CA 2238843	A	12-06-1997
			EP 0874847	A	04-11-1998
			JP 2000501408	T	08-02-2000
EP 0452680	A	23-10-1991	DE 4008858	A	26-09-1991
			AT 144984	T	15-11-1996
			AU 644414	B	09-12-1993
			AU 7351491	A	26-09-1991
			CA 2038589	A	21-09-1991
			CN 1054982	A	02-10-1991
			CS 9100708	A	12-11-1991
			DE 59108319	D	12-12-1996
			DK 452680	T	07-04-1997
			ES 2093651	T	01-01-1997
			FI 911310	A	21-09-1991
			GR 3021591	T	28-02-1997
			HU 57764	A	30-12-1991
			JP 4217984	A	07-08-1992
			NO 911081	A	23-09-1991
			PT 97080	A	29-11-1991
			ZA 9102015	A	24-12-1991
EP 0545413	A	09-06-1993	AT 194618	T	15-07-2000
			AU 658698	B	27-04-1995
			AU 2975292	A	10-06-1993
			CA 2084222	A	07-06-1993
			DE 69231242	D	17-08-2000
			FI 925520	A	07-06-1993
			HU 217077	B	29-11-1999
			IL 103962	A	10-01-1997
			JP 6056835	A	01-03-1994
			MX 9206963	A	01-06-1993
			NO 305207	B	19-04-1999
			NZ 245342	A	26-10-1995
			US 5817660	A	06-10-1998
			US 5817672	A	06-10-1998
			US 5723466	A	03-03-1998
			US 5817661	A	06-10-1998

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/01335

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 16452 A (CIBA GEIGY AG ; ZIMMERMANN JUERG (CH); CAPRARO HANS GEORG (CH); PET) 9 mai 1997 (1997-05-09) revendications ---	1-14
A	WO 97 20842 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ; MEIJER LAURENT (FR); BISAGNI EMILE (FR); L) 12 juin 1997 (1997-06-12) cité dans la demande revendications ---	1,2
A	EP 0 452 680 A (HOECHST AG) 23 octobre 1991 (1991-10-23) revendications ---	1-14
A	EP 0 545 413 A (MARION MERRELL DOW INC) 9 juin 1993 (1993-06-09) revendications -----	1-14

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Déclaration Internationale No

PCT/FR 00/01335

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0545413 A		US 5916892 A	29-06-1999
		US 5929079 A	27-07-1999
		US 5905085 A	18-05-1999
		ZA 9209318 A	07-06-1993
<hr/>			